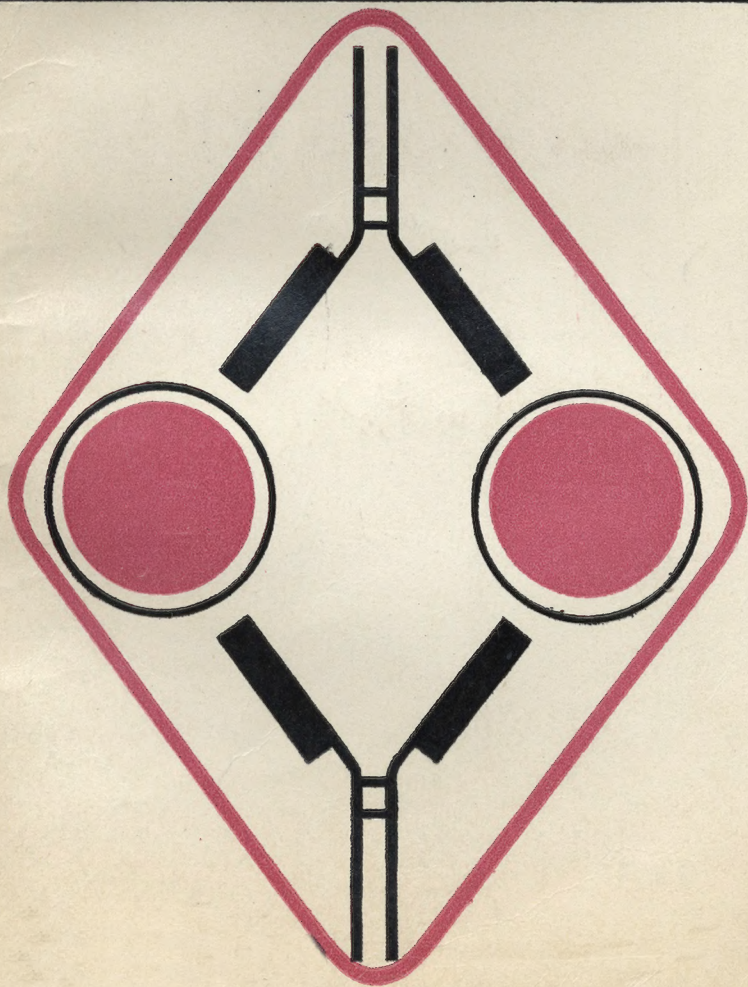


В МИРЕ НАУКИ И ТЕХНИКИ

НТ

Д. УИЛСОН

ТЕЛО И АНТИТЕЛО





D. WILSON

BODY AND
ANTIBODY

A Report on the New Immunology

NEW YORK, ALFRED A. KNOFF, 1972

Д. УИЛСОН

ТЕЛО И АНТИТЕЛО

Рассказ о новой иммунологии

Перевод с английского
канд. мед. наук И. Н. Шаталовой

Под редакцией и с предисловием
чл.-корр. АМН СССР проф. Р. В. Петрова

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР» МОСКВА 1974

Уилсон Д.

У35 Тело и антитело. Пер. с англ. И. Н. Шаталовой. Предисл. и ред. Р. В. Петрова. М., «Мир», 1974.

286 стр. с илл. (В мире науки и техники)

Книга посвящена истории становления новой иммунологии, которая появилась всего два десятилетия назад, но без которой в наши дни немыслимы пересадки органов и тканей, эффективная борьба с раком, дальнейшее развитие молекулярной биологии и генетики.

О достижениях и просчетах, победе над полиомиелитом и бессилии ученых перед обычной простудой, об аллергиях, малярии, новейшем препарате интерфероне и многом другом образно, убедительно и популярно повествует Дэвид Уилсон.

Его книгу с большим интересом прочтут не только врачи и биологи, но и все те, кто следит за развитием науки.

У $\frac{51000-189}{041(01)-74}$ 189—74

616М

*Редакция научно-популярной
и научно-фантастической литературы*

Предисловие редактора русского издания

Перед вами книга об иммунологии — одной из наиболее бурно развивающихся областей медицинской биологии. Она написана научным обозревателем, который искренне увлекся иммунологией и столь же искренне поверил в ее перспективность. Рассказывая о том, как родился замысел книги, автор пишет: «Я пришел к выводу, что в данный момент к числу самых волнующих научных дисциплин относится иммунология; точнее сказать, именно иммунология сильнее всего привлекла мое внимание тем новым светом, который она проливает на многие актуальные вопросы».

Если бы было принято озаглавливать предисловия, я бы назвал свое предисловие «Иммунология вчера и сегодня», ибо именно этому посвящена книга Дэвида Уилсона. В соответствии с замыслом Уилсон стремился не просто рассказать про науку об иммунитете, а показать, какой она была и какой стала; показать, что перед ней раскрылись необъятные горизонты, поставлены новые цели и задачи, что она использует новые методы и оригинальные идеи, плодотворные как для медицины, так и для биологии в целом.

Суша, вода и воздух нашей планеты заселены сотнями тысяч видов живых существ. Среди них самыми представительными являются микроорганизмы — бациллы, бактерии, вибрионы, кокки, вирусы. Их мириады. Человек живет в мире микроорганизмов; иммунитет — его пропуск в этот мир. Такова суть старой иммунологии, которая занималась изучением защиты организма от инфекционных болезней. Квинтэссенция новой иммунологии в другом: иммунитет — не

только пропуск во внешний мир, но и гарантия от внутренней измены. Что это значит?

К числу важнейших положений современной иммунологии относится концепция об иммунологическом надзоре, выдвинутая Фрэнком Макферланом Бэрнетом, известным австралийским ученым, лауреатом Нобелевской премии. Согласно идее Бэрнета, главная функция иммунитета — распознавание «своего» и «чужого». Идея эта необычайно расширила границы иммунологии. Термин «иммунитет», ранее подразумевавший только систему защиты организма животного или человека от микробов, иными словами, его невосприимчивость к инфекционным болезням, стал обозначать гораздо больше. Ныне под иммунитетом мы подразумеваем систему защиты организма от всего генетически чужеродного — будь то микробы, чужие клетки, ткани, хирургически пересаживаемые органы или генетически изменившиеся собственные клетки, включая раковые.

Концепция иммунологического надзора стремительно развивалась в последнее десятилетие благодаря интенсивному изучению причины несовместимости тканей при пересадках. Почему пересадка клеток, тканей или органов содействовала ее развитию? Да потому, что именно на этом участке научного фронта было сделано важнейшее открытие: если пересаживаемая ткань или клетка отличается от данного организма хотя бы одним геном, она воспринимается им как чужая и отторгается его иммунной системой. Одним-единственным геном! Для доказательства этого положения были выведены специальные породы (чистые линии) мышей, которые отличались друг от друга всего лишь одним геном. Но как только ученые смогли экспериментально подтвердить это, им стало ясно, что иммунная система — нечто гораздо большее, чем просто спасение от заразных болезней.

Общеизвестно, что все гены подвержены случайным изменениям — мутациям. Клетка, в которой произошла мутация гена, становится мутантом. Мутация — явление редкое, но среди скопления клеток всегда имеются мутанты. Их частота примерно $1:1\,000\,000$ (10^{-6}). В человеческом организме 10^{13} клеток. Следовательно, в каждый данный момент в нем

может быть 10^7 мутантов. Десять миллионов измененных клеток с измененными (и, возможно, опасными) свойствами! Десять миллионов «генетических изменников»! А если они начнут размножаться? Если начнут выполнять не ту работу, которая требуется организму? Не так ли возникают рак и некоторые другие патологические расстройства?

Кто-то должен справляться с этими «изменниками». Но кто? Ответ простой: иммунитет. Ведь именно он умеет распознать «чужака», даже если этот чужак отличается всего одним геном. К этому сводится иммунологический надзор, иммунологический контроль за внутренним постоянством.

Рассматривая иммунитет с этих позиций, следует считать его одним из проявлений еще не сформулированного закона охраны биологической индивидуальности: наследственность обеспечивает сохранение индивидуальности от поколения к поколению, иммунитет на протяжении жизни каждого индивидуума.

Распознавание «своего» и «чужого», иммунологический надзор, охрана биологической индивидуальности, иммунологическая цензура, полицейская функция иммунитета — все это синонимы, используемые различными учеными с одной целью: подчеркнуть главную задачу иммунитета — охрану генетического постоянства внутренней среды организма. В случае ослабления или нарушения этой охраны появляются бесконечные инфекционные заболевания, аутоиммунные расстройства; вероятность возникновения рака возрастает в десятки, даже сотни раз.

Имеются различные — по образности и яркости — формулировки главной задачи иммунитета; каждая из них нуждается в пояснении. Даже, казалось бы, самая четкая формулировка Бэрнета — распознавание «своего» и «чужого» — требует дополнительных объяснений. Необходимо пояснить, что, скажем, для человека «чужими» считаются не только микробы или клетки организма иного вида, но и клетки любого другого человека, даже матери, отца или брата. Автор книги «Тело и антитело», не искажая научной сути, а, напротив, делая ее более точной, доводит формулировку до вершины образности. В его интерпретации главная миссия иммунитета — отличать «я» от

«не я». Любая клетка, любой белок или ткань должны уничтожаться, если это «не я». Иными словами, моя иммунная система признает своими только мои субстанции, а ваша — только ваши. «Я или не я», и никаких компромиссов.

Образность — одно из основных качеств книги Уилсона. Так, рассказывая о возможности поломки системы иммунологического надзора, приводящей к аутоиммунным расстройствам, автор пишет: «Не будет ошибкой уподобить эту систему полиции. Преступника или предателя надо выявить и обезвредить прежде, чем его действия станут угрожать всему обществу. При этом, однако, не следует вторгаться в жизнь основной массы честных граждан».

Какие же клеточные системы организма осуществляют иммунологический надзор? Кто они — вездесущие детективы нашего тела, отслеживающие всех чужаков: микроба, пробравшегося из внешнего мира, или собственную клетку, изменившую свою наследственную природу и ставшую опасной для организма? Это лимфоциты, часть белых кровяных телец, которые циркулируют в крови, населяют селезенку, лимфатические узлы, костный мозг и еще один орган — тимус.

Успехи современной клеточной иммунологии позволили нам узнать о существовании В- и Т-лимфоцитов. Первые вырабатывают антитела — специальные белки, направленные против чужеродных субстанций. Вторые антител не вырабатывают, а действуют самостоятельно, собственными «руками» — рецепторами, находящимися на их поверхности. Именно эти рецепторы соединяются с чужеродными клетками и убивают их. В научной литературе для Т-лимфоцитов существует термин «киллеры» (убийцы). Вот эти два класса лимфоцитов и являются вооруженными детективами системы иммунологического надзора.

Т-лимфоциты иначе называются тимус-зависимыми. Тимус, или вилочковая железа, — орган, таинственную функцию которого удалось расшифровать иммунологам наших дней. Располагается тимус в самом низу шеи, непосредственно за грудной костью. В нем содержится огромное количество быстро размножающихся тимических лимфоцитов — тимоцитов. Наи-

большого развития тимус достигает к моменту рождения человека и активнее всего функционирует в первые годы жизни. С годами он уменьшается, а к старости и вовсе атрофируется. О роли тимуса ученые ничего не могли сказать вплоть до 60-х годов нашего столетия. Теперь мы знаем: тимус производит Т-лимфоциты, которые и осуществляют иммунологический надзор.

Образование В-лимфоцитов от тимуса не зависит. Однако работать в одиночку, без Т-лимфоцитов, они не могут. Чтобы выработать антитела, они должны взаимодействовать с тимус-зависимыми лимфоцитами. Так иммунологи открыли новое явление — кооперацию клеток.

Обо всем этом увлекательно рассказывает в своей книге Дэвид Уилсон, причем в его рассказе мы ощущаем подлинную заинтересованность, которая диктуется насущными нуждами. Поэтому, когда он говорит о роли тимуса в иммунитете, перед глазами невольно встают дети с врожденным пороком этого органа. Автор как бы ведет читателя по лабиринтам научного поиска методов лечения больных детей, способов восстановления порока системы иммунологического надзора. Он заставляет нас задуматься над вопросом, почему тот или иной индивид слабо реагирует на микробные антигены? Чем это вызвано? И сам отвечает: неполноценностью системы иммунологического надзора в отношении данных микробных антигенов. Задача иммунологов — найти способ превратить слабореагирующего индивида в сильнореагирующий.

Но мы встречаемся и с другим явлением: реципиент очень сильно отторгает пересаженную почку донора. Что это значит? На это Уилсон отвечает: система иммунологического надзора в отношении данных тканевых антигенов чрезвычайно активна. Задача иммунологов — найти способ превращения сильнореагирующей особи в слабореагирующую.

В третьем случае диагноз особенно устрашающий: у больного рак. Это значит, что его система иммунологического надзора неполноценна в отношении антигенов раковых клеток. Не всех вообще, а только тех, которые возникли в его собственном организме. Система надзора оказалась несостоятельной против

клеток-«изменников». И здесь перед иммунологами задача: превратить иммунологически нереагирующую особь в реагирующую.

Уилсон рассматривает и случаи аутоиммунного заболевания. Это значит, что система иммунологического надзора у данного индивида «обезумела», стала агрессивной против клеток своего же организма. Задача иммунологов — восстановить верность системы иммунологического надзора.

Все сказанное отнюдь не означает, что автор безгрешен и в книге нет недостатков и пробелов. В ней имеется ряд неточностей, не освещены некоторые важнейшие стороны современной иммунологии и, что самое важное, совершенно не рассказано о работах советских ученых. Неточности, которые удалось обнаружить в процессе редактирования, отмечены в тексте или поправлены в сносках. Пробелы восполнить труднее. В кратком вступительном слове рассказать о нерассказанном в книге — невозможно. Остается одно: указать на эти пробелы, чтобы читатель мог почерпнуть нужные сведения из других книг.

...В мае 1973 года в Париже происходили торжества по поводу 100-летия со дня рождения Луи Пастера, родоначальника иммунологии. На этих торжествах были не только официальные приемы и посещения памятных мест. Разумеется, приглашенные посетили Доль — городок, где родился Пастер, и Арбуа, где он выполнил свои первые научные работы. Они привезли приветственные адреса Французской академии наук и Парижскому институту имени Пастера. Все это так. Но главным событием был юбилейный международный симпозиум, посвященный самой «горячей точке» современной иммунологии: генетическому контролю иммунного ответа.

Этой темы в книге Уилсона нет. Быть может, это объясняется «молодостью» проблемы? Но хотя ей не более десяти лет, сейчас она в самом центре новой иммунологии. Суть открытий, сделанных в этой области, сводится к следующему: система иммунологического надзора — не некий уровень защиты вообще. Нельзя сказать, что у одного человека защита сильная, с чем бы он ни столкнулся, а у другого — слабая по отношению ко всему. Иммунологическая реактив-

ность всегда конкретна. Один и тот же организм может быть «сильным» (или, как говорят иммунологи, высокореагирующим) по отношению к одному чужеродному антигену и «слабым» (низкореагирующим) по отношению к другому. Способность отвечать сильно или слабо на данный антиген не приобретается в процессе жизни, а передается по наследству в соответствии с законами Менделя. Эти открытия поставили перед иммунологами важнейшую задачу: научиться превращать генетически слабореагирующую особь в сильнореагирующую по отношению к заданному антигену, например раковому. Не исключено, что в этом кроется ключ к противораковому иммунитету, поскольку неконкретизированное иммуностимулирование пока не дает обнадеживающих результатов¹.

О некоторых разделах современной иммунологии нельзя рассказывать, замалчивая работы русских и советских ученых. Так, антитела против тканей собственного организма впервые в мире (1900—1901) были получены И. И. Мечниковым и его учениками. Они были названы цитотоксинами и называются так до сих пор. Следовательно, именно работы Мечникова положили начало изучению аутоиммунных процессов, то есть тех патологических процессов, в ходе которых иммунная система обрушивается на клетки собственного организма.

История иммунологии рака немыслима без имени советского исследователя Л. А. Зильбера. Зильбер и его коллеги по Институту им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР были пионерами в обнаружении и изучении раковых антигенов. Начиная с 1950 года, когда большинство иммунологов других стран считали это направление бесперспективным, Л. А. Зильбер и его сотрудники доказали наличие раковых антигенов и обосновали перспективность иммунологического подхода к решению онкологических проблем. К 1960 году основные направления были сформулированы. (Об этом свидетельствуют сами названия публикаций Л. А. Зильбера: «Перспективы иммунологи-

¹ Подробнее о генетическом контроле иммунного ответа рассказано в брошюре Р. В. Петрова и В. Г. Галактионова «Генетика и иммунитет», М., изд-во «Знание», 1974.

ческого контроля опухолевого роста», Вестник АМН СССР за 1960 год.) Сейчас исследования успешно продолжают другие советские ученые, в частности Г. И. Абелев и его коллеги.

То же следует сказать об истории создания живой вакцины против полиомиелита. Уилсон в своей книге пишет: «...Мировая общественность окончательно склонилась в ее пользу после того, как в Советском Союзе были предприняты массовые иммунизации населения этой вакциной». За этой фразой, в сущности, ничего нет. Автор даже не упомянул имен А. А. Смородинцева и М. П. Чумакова, которые дали путевку в жизнь новой вакцине! А между тем в 1957 году они освоили и усовершенствовали производство вакцины, проверили ее безвредность и провели грандиозный эпидемиологический эксперимент — 42 000 детей были вакцинированы и тем самым оказались защищенными от смерти и параличей.

Как просто звучит: проверили ее безвредность! За этими словами скрывается научный подвиг! Сначала А. А. Смородинцев с ложкой молока выпил несколько миллиардов вирусных частиц ослабленной, но еще не проверенной на людях вакцины. Затем его примеру последовали проф. А. А. Дробышевская и другие сотрудники лаборатории. Из крови «подопытных» был выделен и размножен вирус. После этого исследователи снова выпили его. Так повторялось 12 раз. 12 раз ослабленный вирус проводили (пассировали) через организм человека, чтобы убедиться, что он надежно ослаблен и не в состоянии набрать силу, которую имел до ослабления! После этого Смородинцев испытал ослабленный вирус на маленькой внучке. К испытанию подключились еще несколько сотрудников со своими детьми. Им предстояло решить, достаточно ли ослаблен вирус, не принесет ли он вреда детям. Только после неоднократных испытаний вакцина была «запущена в производство».

Большой вклад в развитие новой иммунологии внесли работы П. Ф. Здродовского, В. И. Иоффе, Г. В. Выгодчикова, А. Д. Адо, П. Н. Косякова, Р. С. Незлина, А. Я. Кульберга, О. Е. Вязова и многих других. Группа иммунологов и хирургов успешно разрабатывает под руководством Ю. М. Лопухина проблему вро-

жденных дефектов иммунной системы и их лечения посредством пересадки тимуса и костного мозга.

В иммунологию с каждым годом вливаются новые силы. Сейчас эта наука изменилась не только в качественном отношении. Число институтов и исследователей, занимающихся разработкой иммунологических проблем, увеличилось в несколько раз. В десятки раз возросло количество публикаций. В большинстве стран (СССР, Англии, США и др.) иммунологию стали преподавать в медицинских вузах как самостоятельную дисциплину. Возникли новые журналы, национальные, а затем и Международное общество иммунологов. В 1971 году в Вашингтоне состоялся I Международный конгресс иммунологов. Его эмблема — два лимфоцита, соединенные двумя моделями молекулы антитела, — воспроизведена на обложке предлагаемой вашему вниманию книги. Она символизирует современную иммунологию, ибо эта наука имеет дело с двумя удивительными по своей специфичности процессами: появлением лимфоцитов, нацеленных на чужеродные субстанции (клеточный иммунитет) и выработкой антител строго направленного действия (гуморальный иммунитет). Первые материализуют деятельность Т-системы, вторые — В-системы иммунитета. Иммунологический надзор осуществляют обе системы совместно или, как выражаются ученые, кооперативно.

Проблемы, мастерски изложенные автором книги «Тело и антитело», остаются животрепещущими по сей день и будут волновать человечество завтра. В июле 1974 года в Брайтоне (Англия) должен состояться II Международный конгресс иммунологов. Главные симпозиумы уже обозначены: «Генетический контроль иммунного ответа», «Структура и функция антител», «Кооперация Т- и В-клеток», «Иммунология рака», «Аутоиммунные процессы», «Несовместимость тканей при пересадках». Почти обо всех этих проблемах рассказывается в книге Уилсона.

Столь серьезные форумы, какими являются Международные конгрессы, вспоминаются при чтении книги не случайно. «Тело и антитело» — пример весьма серьезной популяризации. Книга, несомненно, привлечет

внимание не только широкой общественности, интересующейся развитием медицины. Ее с большим интересом прочтут врачи, биологи и все те, кто так или иначе причастен к иммунологии. Для многих книга Уилсона окажется своеобразным учебником по новой иммунологии, пособием, увлекательным по форме, доступным и точным по сути, по духу современной науки об иммунитете.

Рэм Петров

Предисловие

Теперь, когда эта книга наконец написана, я ясно отдаю себе отчет, что мысль о ее создании впервые зародилась у меня в городке Эксетер, в сентябре 1969 года. Именно в тот период по роду своих занятий я освещал в печати и по телевидению работу ежегодного собрания Британского общества по распространению научных знаний. Эта организация возникла в первой половине XIX века по инициативе крупных ученых, в числе которых был Томас Гексли. Они ставили своей целью пропагандировать не только общественную значимость науки как таковой, но и необходимость научного подхода к нам самим и к нашему существованию, руководствуясь новомодной в то время теорией Дарвина о происхождении видов, включая и род человеческий. Ученые-энтузиасты решили, что науке нужна витрина, и основали Британское общество по распространению научных знаний. На ежегодных собраниях предполагалось заслушивать доклады о последних достижениях науки перед широкой аудиторией, состоящей из ученых других специальностей и заинтересованных непрофессионалов; там можно было принять участие в обсуждении злободневных научных проблем и, что немаловажно, привлечь в науку свежие силы. Примеру английских ученых последовали Соединенные Штаты Америки, где было создано Американское общество по распространению научных знаний, которое, следуя британскому образцу, устраивает ежегодные публичные собрания, длящиеся по меньшей мере неделю.

С тех пор наука в своем стремительном развитии распалась на бесчисленное множество специальных

дисциплин. Ежегодные собрания ученых понемногу превратились в гигантских, неуклюжих, почти неуправляемых монстров. В наши дни ученые рассказывают о наблюдениях и важных открытиях на встречах и симпозиумах узких специалистов. Именно там, а также на страницах специальных научных журналов разгораются страсти вокруг новых теорий. Но одновременно как английское, так и американское Общество по распространению научных знаний продолжают служить источниками множества докладов и дискуссий, относящихся не только ко всем видам научной деятельности, но и к социальным последствиям науки. Все это не может не вызвать сумятицы. Даже опытнейшему научному обозревателю не по силам угадать, где интереснее материал — в разделе «Технические науки» или в рубрике «Образование», и как сделать выбор между «Зоологией», «Психологией» и «Математикой»?

Но вернемся к той солнечной сентябрьской неделе; с которой я начал свой рассказ и которую провел среди новых зданий быстро растущего Эксетерского университета, страдая умственным несварением и стерев ноги в тяжких походах по сглаженным, но еще достаточно крутым холмам Девоншира. Помнится, я взбунтовался, когда узнал, что мне предстоит подготовить краткий обзорный материал о собрании Общества. Я запротестовал, ссылаясь на непосильность задания. Как ни странно, протест удовлетворили и задание было изменено: меня попросили подготовить небольшой репортаж о проблеме, которая, по моему собственному суждению, на нынешних рубежах знания представляет наибольший интерес.

После некоторых размышлений я пришел к выводу, что в данный момент к числу самых волнующих научных дисциплин относится иммунология; точнее сказать, именно иммунология сильнее всего привлекла мое внимание тем новым светом, который она проливает на многие актуальные вопросы.

Если бы я вознамерился перечислить имена всех, кто с тех пор помогал мне и предоставлял необходимые сведения для этой книги, то кое-кто мог бы усмотреть в этом желание замаскировать громкими именами и солидными авторитетами неточности про-

стого репортажа об огромной и важнейшей области науки.

Поэтому я ограничусь лишь тем, что скажу: ни один из иммунологов, к которым я обращался, не отказался встретиться со мной, не пожалел для меня ни единой крохи информации, ни единой минуты своего времени, на которое я, естественно, претендовал. Самую большую помощь мне оказали именно те, кого я мучил особенно беспощадно. Прежде всего я должен поблагодарить д-ра Джеймса Моубрэя, преподавателя иммунопатологии из Медицинского училища при Лондонской больнице Св. Марии, ибо он был первым, к кому я обратился за помощью и кто неизмеримо помог мне, прочитав и выправив наиболее специальные разделы этой книги. Затем я должен упомянуть профессора Дж. Бэтчелора из больницы Королевы Виктории (Ист-Гринстэд), д-ра Джона Хэмфри, заместителя директора Национального научно-исследовательского медицинского института в Милл-Хилле, и его коллегу, д-ра Эвриона Митчисона. В то время, когда я еще совершенно не освоился в этой новой для меня стране Иммунологии, моим бесценным проводником был д-р Дэвид Оуэн, секретарь Совета медицинских исследований. Сэр Питер Медавар — еще один ученый, который и не представляет, в какой мере эта книга является и его произведением, хотя именно он впервые пробудил во мне интерес к этой проблеме. Я должен также поблагодарить американских ученых — профессора Роберта Гуда и его супругу, д-ра Джоан Финстэд, которые предоставляли мне, совершенно незнакомому человеку, любую необходимую информацию.

Дэвид Уилсон

Определение науки о самости (телесной индивидуальности)¹

Одним из наиболее серьезных и убедительных учений о нашем организме, его природе и взаимосвязи со всем живым, когда-либо выдвинутых наукой, является учение о том, что индивидуальность имеет под собой физическую основу. Иными словами, существуют определенные комбинации атомов и молекул, которые принадлежат мне и только мне и отсутствуют у любого другого человека или животного. Более того, эти «личные» комбинации молекул не причуда. Они дают моему организму уникальный стереотип, который определяет «меня», распознает то, что составляет часть «меня», и видит величайшую угрозу во всем, что не является «мною».

Зарождение и разработку этого учения, его развитие, поиски подтверждающих фактов, его использование для объяснения работы организма, практическое применение в клинической медицине, вызванный им новый подход к еще не побежденным болезням и не раскрытым проблемам — все это я называю «наукой

¹ При буквальном переводе выражения «The Science of Self» приходится использовать не употребляемое в русском языке слово «самость» — «наука о самости», в смысле «это я сам, а это не я». Можно было бы перевести его и как «наука об индивидуальности», но автор в дальнейшем употребляет этот термин в смысле «психологической индивидуальности», которая отличается от самости, то есть индивидуальности тела, тем, что во многом зависит от памяти и накопленных знаний. Слово «самость» мы будем использовать в тексте в смысле телесной индивидуальности. — *Прим. ред.*

о самости». Среди ученых эта дисциплина известна как иммунология, но это слово говорит так же мало, как и фамилия человека о его владельце. И название «иммунология», и фамилия человека лишь кое-что сообщают нам о предках, от которых они произошли.

Наука о самости — детище последних двадцати лет нашего столетия; всю свою жизнь она находилась в тени молекулярной биологии — науки более «импозантной», более масштабной, но дающей меньшие практические результаты. Обе эти отрасли тесно связаны между собой. Во многих отношениях они возникли в одно и то же время и взаимно дополняли друг друга, но, естественно, молекулярной биологии принадлежит заслуга в построении как умозрительного, так и экспериментального фундамента более частной дисциплины — иммунологии. Именно благодаря успехам молекулярной биологии произошло величайшее открытие нашего времени: объяснение с физической и химической точек зрения необычайного многообразия форм жизни на нашей планете и раскрытие механизма, посредством которого подобное порождает подобное.

«Люди, львы, орлы и куропатки, рогатые олени...»¹, — перечислял Чехов, опускаясь по лестнице жизни вплоть до морских звезд. Теперь мы знаем, что ему следовало пойти гораздо дальше, упомянув невидимые бактерии, планктон, водоросли и вирусы, если он хотел указать все формы, которые может принимать жизнь. Молекулярная биология сумела распознать общий для всех форм жизни организационный механизм — нуклеиновые кислоты.

Основная идея молекулярной биологии заключается в том, что любая форма жизни на Земле представляет собой организацию атомов и молекул, проводимую двумя кислотами — рибонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой (РНК и ДНК). Эти «кислоты» (еще одно ни о чем не говорящее слово) на самом деле суть не что иное, как молекулы, состоящие из длиннейших спиральных или винтообразных цепочек атомов. По всей длине этой спиральной структуры, через правильные промежутки, размещаются субъединицы

¹ А. Чехов, «Чайка», д. I.

всего лишь четырех различных типов для каждой из двух нуклеиновых кислот. Именно порядок расположения этих субъединиц вдоль каркаса спирали порождает и одновременно определяет наблюдаемую нами форму жизни. Иными словами, человек и растение ревень отличаются друг от друга только порядком, в котором четыре различные группы атомов располагаются вдоль неких очень длинных спиральных молекул. Суть состоит в том, что нуклеиновая кислота, определяющая и порождающая, скажем, зебру, способна создавать вокруг себя живую ткань, собственную копию, которая определяет и порождает другую зебру.

Пока мы не в состоянии окончательно и достаточно убедительно объяснить, каким образом на Земле сформировались или оказались первые нуклеиновые кислоты. Но жизнь началась именно тогда, когда одна из них впервые воспроизвела самое себя.

С точки зрения науки всю кишащую на нашей планете жизнь можно рассматривать как соревнование между этими спиральными молекулами. Они борются за обладание химическими веществами, имеющимися в окружающей планету тонкой «пленке», которая представляется нам в виде границы между твердью, водой и воздухом, но которую можно также определить как приблизительно сферическую оболочку, где плотность атомов в шаровидных скоплениях материи резко снижается.

Мы не знаем, началась ли жизнь с простейших, самых коротких спиральных молекул, которые организуют вокруг себя лишь очень несложные скопления химических веществ и которые мы называем вирусами. Поскольку вирусы неспособны к самовоспроизводству без помощи структур, образованных более длинными и сложными нуклеиновыми кислотами, не исключено, что они представляют собой выродившиеся формы, которые развились позднее в процессе эволюции. Это не мешает им с завидной ловкостью «расстаскивать» химические вещества, организованные более длинными разновидностями спиральных нуклеиновых кислот, с тем чтобы использовать их для самовоспроизводства. Все мы сталкиваемся с проявлением этого процесса во время вирусных заболеваний.

Важнейшей для развития спиральных молекул на Земле была стадия, в ходе которой они организовали вокруг себя химические вещества и тем самым создали постоянное защитное покрытие. Каждая спиральная молекула обзаводится собственной территорией, отграниченной мембраной, в которой содержатся запасы необходимых химических веществ и внутри которой она может создавать структуры для поддержания целого, ремонтировать различные его части и вырабатывать материалы для воспроизводства самой центральной спиральной молекулы. Такую организацию мы называем клеткой.

Молекулярная биология прослеживает развитие длинных цепей нуклеиновых кислот, способных отдавать дальнейшие организационные распоряжения. Воспроизводство спиральной молекулы внутри собственной клеточной территории ведет к формированию новых клеток, причем каждая из них содержит спиральную молекулу, идентичную центральной, и образует новое ядро. В итоге развиваются группы клеток, причем внутри каждой имеется идентичная спиральная молекула. Взаимодействуя, эти группы образуют многоклеточный организм, потребляющий еще больше окружающих химических веществ и использующий их для поддержания, защиты и умножения спиральных молекул, в точности повторяющих ту, которая положила начало группе.

Затем возникают группы, в которых различные клетки выполняют неодинаковые функции. И снова каждая клетка содержит идентичную копию первоначальной спиральной молекулы. Но теперь она настолько длинна и включает такое множество субъединиц, что в состоянии заставить разные клетки выполнять различные функции, используя в каждой из них лишь часть своего «организационного потенциала». Некоторые отрезки упорядоченных субъединиц полностью выключаются или блокируются таким образом, что указания, связанные, допустим, с функционированием клетки печени, не выполняются клеткой, которая находится, например, в почке.

Так мы подходим к высшим животным, у которых в ядре каждой клетки имеется много спиральных молекул. Мы можем рассматривать их как одну беско-

нечно длинную спиральную молекулу, для удобства разорванную на более короткие отрезки, или же как группировки спиральных молекул, которые каким-то образом «научились» сотрудничать. Но важно помнить главное: в каждой из наших клеток имеется идентичный набор таких молекул с миллиардами упорядоченных субъединиц вдоль их спирального каркаса. В каждой клетке содержатся все необходимые «инструкции» по формированию и работе любой другой клетки. По мере организации многомиллиардного комплекса клеток, которые в итоге образуют человека, начинается процесс клеточной дифференциации. Он протекает в строгом соответствии с «приказами» нуклеиновых кислот, так что клетки печени, используя лишь часть информации, заключенной в этих кислотах, ведут себя именно как клетки печени, а не как клетки почки или нервные клетки. Но главная цель по-прежнему состоит в том, чтобы организовать как можно больше химических веществ из непосредственной окружающей среды для сохранения, поддержания и воспроизведения нуклеиновой кислоты в клетках.

Судя по всему, человек — позднейшая и, очевидно, конечная организация, порожденная спиральными молекулами. Мы придумали название для нуклеиновых кислот через тысячи лет после того, как нашли имя для самих себя, и через миллионы лет после того, как появилась первая нуклеиновая кислота нашего («человеческого») типа. Мы дали названия «зебра» и «лев», «орел», «куропатка» и «олень» организациям, порожденным группами спиральных молекул, в которых порядок субъединиц отличается не только от нашего собственного, но и друг от друга.

Всем нам хорошо знакомо понятие «приспособление» в эволюционном смысле слова. Величайшая привлекательность основного положения молекулярной биологии заключается не только в том, что оно дает физическое или химическое толкование основных явлений жизни, таких, например, как «подобное порождает подобное», но и в том, что толкование это превосходно согласуется с нашими уже установившимися представлениями об эволюции и развитии мира. Приспособление становится мерой неодинаковой

способности нуклеиновых кислот организовывать вокруг себя химические вещества ради собственного выживания и самовоспроизводства в борьбе с другими нуклеиновыми кислотами. Другими словами, приспособление есть мера конкурентоспособности одного порядка субъединиц нуклеиновой кислоты с другим порядком. Не всегда соревнование выливается в прямую борьбу за одни и те же химические молекулы. Так, мы потребляем продукты выделения растений в виде кислоты, тогда как растения потребляют выделяемый нами углекислый газ. Но как львы, так и мы сами в борьбе за жизненно важные химические вещества вынуждены сражаться еще и с одноклеточными организмами, такими, как бактерии, или с вирусами, у которых нет даже клеточной стенки. Тут не помогут ни зубы, ни ружье, ни дубинка.

В ходе эволюции наши нуклеиновые кислоты выработали средства защиты от «пиратских действий» нуклеиновых кислот других типов, подобно тому как они придали всему организму в целом способность отбивать атаки других организмов. Без этих форм защиты они оказались бы неприспособленными с точки зрения эволюции, и нас бы попросту не существовало. Казалось, такой сложной нуклеиновой кислоте, как наша, не должно составлять труда защищаться от сравнительно коротких нуклеиновых кислот простейших организмов, например бактерий. На самом же деле эта защита весьма хитроумна. Человек — существо сложнейшей организации, состоящей из самых различных элементов (для примера сошлемся на клетки печени и головного мозга). Существуют особые клетки, работа которых сводится к циркуляции по всему организму с целью выведения шлаков, устранения повреждений и удаления погибших или представляющих какую-либо опасность клеток. У нас имеются клетки, единственная задача которых состоит в разрушении химической структуры, созданной нуклеиновой кислотой, отличающейся от их собственной всего лишь одной субъединицей из многих миллиардов. Мы хотим защитить нашу систему от проникновения любых других нуклеиновых кислот, которые могут ее разрушить. Следовательно, основная проблема защиты на этом уровне — проблема распознавания. По своей сложно-

сти она превосходит задачу, выполняемую радиолокационными установками современной противоракетной системы, которые «всего лишь» должны отличить ложные цели от подлинных боеголовок межконтинентальной ракеты.

Иммунология, или наука о самости, и занимается исследованиями этой защитной системы. Во-первых, потому что она изучает, каким образом самость — индивидуальный набор клеток, характеризующихся идентичными нуклеиновыми кислотами; — защищает собственную организацию против соперничающих нуклеиновых кислот. Во-вторых, и это гораздо важнее, потому что, как теперь известно, суть проблемы распознавания заключается в определении нуклеиновыми кислотами собственной территории путем весьма тщательной и хитроумной пометки всех частей «своей» особи и немедленного, организованного отторжения и разрушения любых «несвоих» компонентов.

Открытие физического смысла «самости» на молекулярном уровне, а также уяснение работы ее механизмов составляют основу современной иммунологии. Вряд ли нужно добавлять, что это важнейшее открытие имеет огромное значение как для нашего организма в целом, так и для его здоровья. В настоящее время такие понятия, как «самосохранение» и «самоопределение», имеют известный смысл на клеточном уровне. Иммунологии как науке есть что сказать о целом «спектре» болезней, от обычной простуды до рака.

Наука о самости носит название иммунологии потому, что она возникла и развилась на основе первых сознательных попыток человечества отразить натиск соперничающих групп нуклеиновых кислот, сделать человека неуязвимым (иммунным) по отношению к определенному сопернику.

Как полагают, человек всегда осознавал болезнь. Но лишь в последние двадцать лет мы научились объяснять болезнь как попытку соперничающих нуклеиновых кислот отобрать химические вещества у наших собственных нуклеиновых кислот. Тем не менее задолго до этого люди сознательно, пусть эмпирически, боролись с соперничающими нуклеиновыми

кислотами с помощью иммунизации. Иммунизация на научной основе утвердилась меньше ста лет назад, когда Пастер открыл существование бактерий, или микробов, и развил микробиологическую теорию болезней. К счастью,— на этом мы подробнее остановимся ниже — он также нашел способ, помогающий организму защитить себя против этих микробов путем иммунизации, и тем самым подтвердил важность оспопрививания, известного на протяжении веков.

В известном смысле иммунология принадлежит к числу первых медицинских наук (если не считать анатомии), в которых научный метод нашел практическое приложение к лечению любых болезней организма. Основателем иммунологии, как и бактериологии, является Пастер, ему же принадлежит заслуга введения в медицину научной методологии.

В своей работе «Теория эволюции» Джон Смит высказывает предположение, что от наших предков, живших десять тысяч лет назад, мы отличаемся прежде всего повышенной сопротивляемостью инфекционным заболеваниям¹. В этом он усматривает наибольшее изменение, вызванное эволюцией. За каких-то пятьдесят лет Пастеру и его последователям удалось сделать больше, чем эволюции, длившейся тысячелетиями: они вооружили нас способностью приобретать сопротивляемость многим инфекционным болезням искусственным путем. Это был почти наверняка важнейший шаг, когда-либо сделанный в соревновании одного ряда нуклеиновых кислот с другими.

Однако в те времена, когда этот шаг только делали, трудно было предсказать его последствия. Техника оспопрививания была известна еще древним китайцам и арабам. Заслуга Пастера заключалась в том, что, открыв существование микроорганизмов, он понял, что именно «микробная» теория объясняет успех иммунизации против оспы, и, исходя из этих знаний, применил свой метод к другим болезням. Научное открытие иммунитета (в отличие от неосознанной практики) и разработка ряда полезных и целебных иммунизаций положили начало иммунологии.

¹ Smith J. M., The Theory of Evolution, 2nd ed., London, 1966, p. 304.

Эта крайне важная область медицины оставалась в центре внимания иммунологии и иммунологов вплоть до эпохи, отстоящей от нас примерно на два десятка лет. Следующим шагом вперед стало открытие антител — химических субстанций, вырабатываемых организмом животного специально для противодействия вторгшемуся организму или веществу. Как полагали ученые, механизм искусственного иммунитета состоит в стимулировании производства антител. Появляясь затем в больших количествах, они готовы защищать организм против агрессивных, опасных пришельцев, родственных тем ослабленным, «убитым» микробам, которые вводились при вакцинации или прививке. (В гл. 4 мы остановимся на этом процессе подробнее.)

После первой вспышки активности, длившейся примерно до начала первой мировой войны, иммунология на протяжении почти сорока лет влачила рутинное существование. Среди иммунологов того времени было мало выдающихся ученых. Первую скрипку играли по большей части химики или биохимики, изучавшие антитела и сходные с ними вещества прежде всего с химической и биохимической точек зрения. В конце 40-х годов многие склонялись к мысли, что иммунология, некогда сыгравшая столь важную роль, доживает последние дни, ибо с появлением антибиотиков стало казаться, что инфекционные болезни будут побеждены или по крайней мере не смогут найти новых жертв. Не удивительно поэтому, что ученые переключились на изучение органических расстройств, явной причиной которых была не инфекция.

И вдруг неожиданно, всего за каких-то пять лет, с 1950 по 1955 год, произошел взрыв: родилась современная иммунология. Это была по существу новая наука, наука о самости. Она возникла на основе прежней иммунологии — выработки искусственного иммунитета против инфекционных заболеваний — и поглотила ее. Открытия следовали одно за другим и продолжают по сей день, но многие вопросы до сих пор остаются нерешенными. Иммунологи в лабораториях всего мира пытаются получить на них ответ. Они пользуются любой аудиторией, любой возможностью рассказать о своей работе — это придает им

энергию и новые силы. Атмосфера, царящая ныне в лабораториях иммунологов, напоминает о событиях в ядерной физике тридцатилетней давности.

Эту перемену в иммунологии удачно резюмировал Джон Хэмфри, заместитель директора и заведующий иммунологическим отделением Национального научно-исследовательского медицинского института в Милл-Хилле, пригороде Лондона. Этот институт по праву считается крупнейшим и авторитетнейшим научно-исследовательским медицинским учреждением Великобритании, хотя и размещается в одном из самых непривлекательных зданий, построенных за последние полвека. Вот что писал д-р Хэмфри в «Ежегодном отчете» Совета медицинских исследований за 1969 год:

Четверть века назад главным и, возможно, единственным смыслом существования иммунологии было изучение иммунитета против инфекционных заболеваний, проводившееся преимущественно в отделениях бактериологии и патологической анатомии. Сейчас иммунологов можно найти в отделениях биохимии, молекулярной биологии, биологии клетки, дерматологии, генетики, гематологии, терапии, хирургии и зоологии, а также в отделениях, которые так и называются «иммунологическими», хотя защита от инфекционных болезней продолжает оставаться весьма важным аспектом их коллективных усилий. Поле их деятельности в широком смысле слова можно определить как изучение специфических реакций организма на введение инородных веществ или, выражаясь словами сэра Макферлана Бэрнета, изучение того, каким образом организм распознает «свое» и «несвое»... Этот предмет уже завоевал право самостоятельной дисциплины, которая в настоящее время поглощает значительную часть научно-исследовательских усилий Совета.

Представление об иммунологии как о науке о са-
мости стало поворотным пунктом, началом современной иммунологии. Она выросла из исследований, проводившихся в Австралии Макферланом Бэрнетом, несомненно, самым выдающимся ученым, которого выдвинула данная область науки, фигурой, быть может, не менее значительной, чем в свое время новозеландский (а затем английский) физик Резерфорд. По существу, идея Бэрнета возникла при рассмотрении роли иммунитета против инфекционных заболеваний как эволюционного явления. Ученый пришел к выводу, что организм животного может справиться с бесчисленным рядом угрожающих ему болезнетвор-

ных организмов лишь с помощью какого-то механизма, который распознает «свое» и отторгает все прочее как «несвое». Наверное, на *любой* клетке (и даже на оболочке неклеточных вирусов) имеется своего рода «флаг» или опознавательная метка. Эта метка отражает природу нуклеиновой кислоты, заключенной внутри клетки. Мой организм знает свою собственную метку, обозначающую мою особь; все прочие указывают «чужаков» по отношению ко мне. Но в то же время моя метка обозначает чужака для вашего организма, равно как для организма любого льва или зебры. Ваш и мой организм, организмы льва и зебры — все они распознают метки туберкулезных бацилл или вирусов кори как «несвой».

Когда наш организм защищает себя, оказываясь, например, невосприимчивым к повторному заболеванию корью, это говорит не о том, что мы извлекли урок из первого заболевания, а о том, что внутри нашего организма всегда имелось небольшое количество клеток, которые могут нападать именно на вирусы кори и не несут каких-либо иных функций. Первая атака кори приводит эти клетки в действие. Они развиваются, размножаются и вырабатывают в больших количествах антитела, которые нападают именно на вирусы кори. В конце концов первое заболевание корью заканчивается выздоровлением. Но и после этого у нас имеется множество «противокоревых» клеток и антител. Вот почему мы гораздо быстрее отражаем все последующие нападения вируса кори, делаемся, по существу, невосприимчивыми к этой болезни. Рассматриваемый вывод из теории распознавания «своего» и «чужого» известен как теория клонов Бэрнета, и на ней мы в дальнейшем остановимся подробнее. Бэрнет выдвинул немало и других плодотворных идей, получивших развитие на более поздней стадии развития иммунологии. Они освещены в гл. 5.

Впервые иммунологию как науку о самости Бэрнет определил в 1949—1950 годах. Четыре года спустя его подход к проблемам иммунологии был поставлен на твердую экспериментальную основу лондонской группой ученых во главе с Питером Медавара. Медавар доказал, что можно заставить мышь принять кожные трансплантаты от другой

мышь, если реципиенту до рождения ввести клетки от донора. Этот факт был истолкован как подтверждение мысли о том, что организм приучается терпеть (становится толерантным) или принимать все те клетки, с которыми он сталкивается до рождения, так как при обычных условиях эти клетки могут быть только его собственными. Детальному описанию этой работы отведено большое место в одной из последующих глав книги. Пока же достаточно повторить, что исследования Медавара подвели прочный экспериментальный фундамент под теорию Бэрнета.

Истинность научной теории никогда нельзя доказать окончательно, хотя вполне можно доказать ее ложность. Сам Питер Медавар активно выступает против представления, будто бы научная истина возникает из наблюдений, мирно накапливающихся до тех пор, пока не родится гипотеза, которую затем следует проверить удачно поставленным опытом. Он поддерживает «гипотетико-дедуктивную модель» научного мышления. При таком подходе научная теория оценивается с точки зрения ее «испытываемости». Вопрос заключается не столько в том, выдерживает ли теория экспериментальную проверку, сколько в том, вызывает ли она такую проверку, которая приводит к накоплению новых знаний. Исходя из этих критериев, мы не можем сказать, что эксперименты Медавара, доказавшие существование «толерантности» (то есть способности одного организма принимать клетки другого организма или иного типа), подтвердили правильность теории Бэрнета. Во многих отношениях ее истинность все еще не доказана. Но опыты Медавара показали, что теория Бэрнета плодотворна; порожденные ею идеи, а также эксперименты, поставленные другими учеными с целью ее проверки, способствовали значительному прогрессу науки.

Как и большинство других видов человеческой деятельности, наука подвержена влиянию моды. Стоит блестящему и оригинальному исследователю заняться какой-нибудь проблемой, как самых неугомонных ученых потянет сотрудничать с ним, а те, кто занят в смежных областях, под влиянием его идей изменят направление своих работ, чтобы связать их с его теориями. Так произошло и в иммунологии. Медавар

и Бэрнет были совместно удостоены Нобелевской премии. Оба стали директорами крупнейших научно-исследовательских медицинских институтов в своих странах. Их бывшие ученики и сотрудники ныне профессора и заведуют отделениями. Но гораздо важнее, что сама иммунология стала «моднее» и увлекательнее, а идеи, выдвинутые двумя крупнейшими учеными в начале 50-х годов, до сих пор не потеряли своей ценности. За последние годы были сделаны значительные открытия, касающиеся механизма самораспознавания. Однако до сих пор нет ответа на многие вопросы, в частности каким образом клетки организма запоминают «личность» агрессора, чтобы во всеоружии встретить повторное нападение. Множество выдающихся иммунологов в лабораториях всего мира ставят все новые опыты, которые, как они надеются, помогут разрешить эти проблемы.

Назвав себя наукой о самости, иммунология тем самым обрела, если так можно выразиться, интеллектуальный престиж. При решении практических задач иммунолог не в состоянии непосредственно наблюдать структуры и комплексы, с которыми ему придется иметь дело. Подобно химику, он вынужден довольствоваться тем, что судит о происходящих процессах по тому влиянию, которое они оказывают на организмы, гораздо большие по размерам, чем интересующие его. Для того чтобы продемонстрировать работу антител — молекул такого размера, что они едва различимы даже на электронных микрофотографиях, то есть на снимках под электронным микроскопом, — обычно необходимы изменения в реакциях мышей или человека.

С превращением иммунологии в науку о самости, которая, бесспорно, имеет основополагающее значение для целостного представления о природе, немедленно открылось бескрайнее поле для мысли и работы. Столь фундаментальная идея была применима во многих областях, которые прежде казались обособленными. Перед исследователями как бы открылся целый необитаемый континент, на просторы которого они стекались и продолжают стекаться.

Одновременно с утверждением науки о самости и параллельно ему шло становление молекулярной

биологии с ее триумфальным открытием механизма и роли нуклеиновых кислот. Между этими двумя науками еще не было прямой связи, по крайней мере в том смысле, что объяснение того или иного иммунологического феномена служило бы прямым доказательством изменения порядка субъединиц нуклеиновой кислоты. Но, бесспорно, иммунология извлекла огромную пользу из открытия механизма, который объясняет наследственность, дает молекулярное или чисто химическое истолкование индивидуальности. Широко распространенное в химии и биохимии представление о том, что поведение молекул, больших и малых, во многом зависит от их трехмерной структуры, несомненно, способствовало как приятию, так и объяснению иммунологических идей.

По-видимому, только историк в состоянии доказать, был ли совпадением или иронией судьбы тот факт, что первыми важными экспериментами в новой иммунологии оказались опыты по пересадкам. Можно с уверенностью сказать, что трансплантационная хирургия — самое драматическое и самое «разрекламированное» из последних медицинских достижений — берет свое начало в иммунологии, ее важнейшие проблемы — иммунологические, а то, что она становится одним из основных приемов лечения, зависит почти исключительно от иммунологии. Если иммунологи не сумеют дать практический ответ на вопросы трансплантации (а кое-кто опасается, что так оно и будет), то моральные, этические и юридические проблемы, возникающие в связи с пересадками, могут и не стать серьезной темой для публичных дебатов. Ибо, как знает каждый читающий газеты, главная проблема при пересадке большинства важных органов человеческого тела состоит в контроле над отторжением организмом реципиента «инородных», несвоих, тканей донора.

Все сказанное выше отнюдь не свидетельствует о том, что идея пересадок принадлежит Медаварау. В его иммунологических по своей сути опытах трансплантация использовалась лишь как метод, позволяющий выяснить реакцию организма на присутствие чужих компонентов. Но, показав, что можно создать «толерантность» к чужим тканям, ученый навел на

мысль о возможности добиться толерантности реципиента несколькими различными способами, а это уже означало подход к пересадкам как к стандартному методу лечения в случае «выхода из строя» тех или иных органов. Наведение толерантности у взрослых особей (пока с исследовательскими целями, но имея в виду конечное использование этого метода при пересадках) остается одним из главных направлений иммунологических исследований, которые, подобно экспериментам Медавара, будут иметь огромное значение как для теорий иммунитета, так и для возможных практических результатов. Это всего лишь один пример иммунологических изысканий на обширном континенте, открытом концепцией науки о самости.

Создание толерантности к трансплантатам (или к инфекции) связано с воздействиями на механизмы самозащиты. Но теория «своего» и «чужого» отнюдь не сводится только к этому вопросу и только к этой возможности. Если, например, злокачественная опухоль есть порождение вышедших из-под контроля клеток нашего собственного организма, то, очевидно, раковая клетка настолько отличается от здоровой, что механизм самораспознавания может ее выявить и разрушить. С точки зрения иммунолога, дело обстоит именно так. Существует и другая теория, выдвинутая Макферланом Бэрнетом, согласно которой на протяжении всей жизни в организме человека или животного формируются потенциальные раковые клетки — в них, по-видимому, неправильно скопирована нуклеиновая кислота материнской клетки; они регулярно распознаются и разрушаются. Но одна из них может случайно ускользнуть от «следящего» механизма и основать колонию опасных клеток, своих собственных потомков, которую мы позже выявляем в виде опухоли.

Таким образом, и тут мы находим обширное поле для научных исследований, которые вполне могут приобрести огромное теоретическое и практическое значение. Сейчас многие виднейшие иммунологи интересуются связями между раком и иммунологией. Поэтому весьма перспективной кажется попытка «подстегнуть» защитные силы и механизмы самораспознавания и заставить их бороться с уже развившимися

опухольями таким же образом, как они справляются с обычными потенциальными раковыми клетками, образующимися в самом начале.

Вполне закономерен и такой вопрос: может ли механизм самораспознавания, подчас допускающий ошибки, совершенно разладиться и привести в действие защитные механизмы против абсолютно нормальных клеток собственного организма? Из этого вопроса (здесь хотелось бы подчеркнуть, что задача заслуживающей внимания теории — скорее порождать вопросы, нежели добиваться невозможного, доказывая свою справедливость) вырастает концепция аутоиммунного расстройства. Аутоантитела, то есть антитела, действующие против клеток вырабатывающего их организма, были открыты задолго до опытов Бэрнета и Медавара (это сделали в 1945 году в Лондоне Р. Кумбс, А. Мурэнт и Р. Рэйс). Они были обнаружены при малоизвестной, неизученной форме малокровия и не укладывались ни в одну теорию или схему до тех пор, пока наука о самости не дала им правдоподобного объяснения.

Проблемы аутоиммунного расстройства — концепции, появившейся только в 1956 году благодаря работам Айвена Ройта и Деборы Дониак (Лондон), разнообразны, а полученные ответы пока озадачивают. Среди аутоиммунных заболеваний самым распространенным является ревматический полиартрит (суставной ревматизм), поэтому понятно, какое значение имеют исследования, направленные на облегчение участи больных. Как полагают, некоторые болезни щитовидной железы, особые формы малокровия и почечных заболеваний, язвенный колит также являются аутоиммунными расстройствами либо так или иначе связаны с аутоиммунными феноменами.

С аутоиммунными расстройствами связаны и проблемы аллергии. Большинство из нас лучше всего знает ее весьма распространенную форму — сенную лихорадку. Но и зудящее пятнышко от укуса сравнительно безвредного насекомого — мошки или комара — тоже, оказывается, входит в компетенцию иммунологов. Общим для всех этих заболеваний и причиной, по которой ими занимается иммунолог, является то, что расстройство вызывается вторжением в орга-

низм инородных веществ: слюны насекомого или луговой пыльцы. В этих случаях иммунная система организма реагирует слишком сильно, больные проявляют гиперчувствительность, что, вероятно, объясняется участием нежелательных антител. Для иммунологов тут непочатый край работы: даже если в ближайшее время они не добьются сенсационных выздоровлений, то любое объяснение этих ранее необъяснимых фактов уже будет триумфом науки о самости.

И еще один вопрос: если организм устроен так, что отторгает любую чужую клетку или даже вещество, то как это связать с пребыванием плода в чреве матери? Ведь по меньшей мере половину своей нуклеиновой кислоты ребенок получает от отца, а это значит, что организм матери непременно должен отторгнуть его как чужеродный компонент. Но все мы хорошо знаем, что этого не происходит; более того, часть иммунитета матери против инфекционных болезней идет на защиту младенца в первые месяцы его внеутробной жизни, пока у него не разовьются собственные защитные механизмы.

Вопросам, которые возникают в связи с концепцией механизма самораспознавания, несть числа, причем большинство из них не только интересны в познавательном отношении, но и могут, по всей вероятности, дать ценные практические результаты. В продолжение, например, мысли о матери и ребенке встает вопрос: почему организм женщины не отторгает мужские семенные клетки еще до зачатия? Или: нельзя ли иммунизировать женщину против клеток мужа и тем самым добиться предупреждения беременности иммунологическими средствами?

Вопрос, почему мать не отторгает ребенка, тут же наводит на мысль: а почему ребенок не отторгает мать? Ответ, несомненно, таков: эмбрион не способен к иммунной реакции, защитные механизмы начинают действовать только после рождения — пользуясь именно этим обстоятельством, Медавар сумел доказать существование толерантности. Но мы можем задать аналогичный вопрос: почему трансплантат не причиняет вреда организму реципиента? Ведь в трансплантате заключена часть защитной системы донора, которая еще работоспособна и, казалось бы,

должна реагировать против организма реципиента. Так на самом деле и происходит; и иммунологу еще предстоит осмыслить реакции, которые названы «трансплантат против хозяина».

Итак, наука о самости, осветившая множество темных углов, может оказать реальную помощь в решении целого ряда проблем. Но, как и большинство других видов человеческой деятельности, она ставит, вероятно, столько же новых вопросов, сколько решает старых: мы уже столкнулись кое с какими правовыми и этическими проблемами, которые выдвигаются практическими достижениями трансплантационной хирургии. Забавно — круг замкнулся почти что в отправной точке.

С появлением антибиотиков «старая» иммунология вынуждена была обратить взгляд на самое себя в поисках теории, объясняющей ее прежние успехи в борьбе с болезнями. Антибиотики, как казалось, предвещали скорый конец инфекционных заболеваний, а иммунологам, естественно, не хотелось «закрывать» свою профессию. Сейчас мы уже разочаровались в способности антибиотиков подавлять *все* инфекционные заболевания. У бактерий вырабатывается сопротивляемость антибиотикам, а у насекомых — ДДТ и сходным инсектицидам, с помощью которых мы надеялись уничтожить всех переносчиков тропических болезней. Кроме того, выяснилось, что антибиотики почти бессильны против вирусов. Так что теперь мы вновь переключаемся на борьбу против инфекционных заболеваний с иммунологических позиций.

Это ставит иммунологов перед такой трудной проблемой, как предупреждение гриппа и обычной простуды. Грипп коварен тем, что вызывающий его вирус способен быстро менять свой облик и благодаря этому обманывать защитную систему, активизированную (путем прививки или предыдущей инфекцией) для распознавания вируса в его прежней форме. Как полагают, простуда вызывается по крайней мере 80 различными типами вирусов. Приготовить вакцину против такого количества аггессоров не представляется возможным. Далее, существует такая болезнь, как малярия, судя по всему, основная причина рас-

стройства здоровья жителей тропиков; она как бы бросает вызов привычным для нас правилам иммунологии. Однако большинство отклонений, наблюдаемых или подозреваемых при малярийной инфекции, вполне вписываются в картину, основанную на системе самораспознавания, во всяком случае тогда, когда эта система подавлена. Итак, все сказанное позволяет сделать вывод: современный иммунолог имеет дело с болезнями более сложными, хотя, быть может, и реже приводящими к смерти, чем те, которыми занимались его предшественники. Но теперь в его распоряжении имеется разумная концептуальная основа, на ней он строит собственные идеи и, обогащенный новыми знаниями, приступает к исследованиям.

Подведем итог: наука о самости как представление о том, что все высшие организмы обладают системой распознавания собственного вещества и отторжения чужого, оказалась не только весьма полезной в борьбе с болезнями и в поисках нового подхода к животрепещущим проблемам медицины, но и представляет собой весьма плодотворную и стимулирующую концепцию. На ее основе выросла самостоятельная дисциплина, сочетающая науку с техникой лечения заболеваний иммунологическими методами. Работа над проблемами и логическими следствиями, изначально заложенными в этой концепции, и составляет суть самой увлекательной из современных наук.

Как важно знать, кто вы

Слово «сам» мы почти всегда используем в общечеловеческом смысле; как понятие мы обычно связываем его с психологическими исследованиями. Оно несет также большой эмоциональный заряд.

Присоедините его к ряду слов: самобичевание, сомнение, самодовольство, самообман — и перед вами возникнут понятия, находящиеся очень низко, быть может, в самом низу человеческой шкалы ценностей. Но возьмите другой ряд слов: самоопределение, самоконтроль, самозащита — и перед вами ряд всеми одобряемых понятий. Благороднейший из поступков — самопожертвование.

Понятие «самости» в том смысле, в каком оно используется в этой книге, имеет такое же право на существование, как и общечеловеческое понятие. Оно может казаться более механистическим, более детерминистским, но именно от него зависят все другие понятия «самости»: «самость» как телесная индивидуальность; «самость» как физическое определение особи. Глядя на свою кожу, я могу собственными глазами видеть границу между «мною самим» и всей остальной Вселенной. По одну сторону этой границы — «я», по другую — «не я». Пристальнее всматриваясь в эту границу, ученый замечает, что клетки кожи мертвы, что одни атомы все время вылетают из «меня», а другие, напротив, влетают. Между «мною» и остальным миром нет абсолютной разграничительной линии. Я вынужден определить мою «самость» (самого себя) как совокупность атомов, входящих

В систему, которая организована моей нуклеиновой кислотой.

Употребляемое как научный термин слово «самость» не должно иметь эмоциональных оттенков своего общечеловеческого смысла. Оно обозначает лишь способность организма распознавать те клетки и биологические продукты, которые составляют часть его самого. Все организмы, начиная с простейшей амебы, обладают какой-то «само»защитой, но специфическое «само»распознавание свойственно только высшим организмам — позвоночным, то есть существам от рыб и пресмыкающихся до птиц, млекопитающих и человека. Для любого из этих организмов «свое» четко отделено от «несвоего», причем последнее означает всю остальную Вселенную. «Самость» в научном смысле этого слова относится к области молекулярной химии.

«Самость» не следует смешивать с «индивидуальностью». Механизм самораспознавания любого организма предположительно заключен в особой последовательности субъединиц нуклеиновых кислот, которые имеются в каждой клетке данного организма, или же, возможно, в нескольких различных последовательностях. Никто не знает, ни что представляют собой эти последовательности, ни даже где они располагаются на кислотных цепях. Но у идентичных близнецов, появившихся в результате оплодотворения единственной яйцеклетки, нуклеиновые кислоты идентичны. Следовательно, идентичны и последовательности, служащие для самораспознавания; таким образом, каждый из близнецов распознает ткани другого как свои собственные. На практике это означает, что при пересадках между идентичными близнецами трансплантаты не отторгаются. Но никто не станет отрицать, что два существа, будь то телята-двойняшки или люди-близнецы, являются отдельными индивидами.

Между этими индивидами существует разница во времени, иными словами, многое происходит с ними или влияет на них неодновременно; между ними существует разница в пространстве, а главное — у них различная память. Для ученого, который, естественно, не может наблюдать индивидуальную душу или дух,

самая веская причина считать двух даже идентичных людей различными состоит в том, что у каждого из них — различная память. Эти различные «памяти», независимо от того, что они собой представляют — химические изменения или электрические схемы в клетках головного мозга, — должны быть наблюдаемыми, по крайней мере теоретически.

В настоящее время хорошо известно, что существуют люди, у которых последовательность субъединиц для самораспознавания столь сходна с моей собственной, что при пересадке от них ко мне какого-либо органа имеется шанс выше среднего, что этот орган долго не будет отторгнут. (На этом основано типирование, или подбор тканей, суть которого будет раскрыта ниже.) Вполне мыслима неизмеримо малая вероятность существования совершенно неродственного мне человека, чья нуклеиновая кислота от начала до конца имеет точно такой же порядок субъединиц, как у меня, но, поскольку мы прожили жизнь по-разному и в несколько разное время, наши несходные памяти позволят научно отличить нас друг от друга.

Мысль о том, что «самость» есть всего лишь механизм защиты против инфекционных заболеваний или злокачественных опухолей, что индивидуальность заключена не в чем ином, как в памяти, что жизнь — это только схема спиральных молекул, занимающихся самосохранением и передачей себя грядущим поколениям, — эта мысль, по-видимому, невыразимо тягостна для большинства людей. Мне вспоминается беседа на эту тему с несколькими учеными, и в частности с Питером Медаваром. Медавар сделал уточнение, которое я теперь хотел бы подчеркнуть: такое представление не составляет *всего* взгляда на жизнь; оно отражает лишь внешнюю сторону некоторых механизмов жизни, какими они кажутся с биологической точки зрения. С точки зрения передачи себя грядущим поколениям сочетание всех генетических факторов, участвующих в контроле и определении личности, с бесконечным разнообразием индивидов рождает гораздо более широкую концепцию, чем любая из концепций, основанных просто на сохранении индивида. Люди познают жизнь, продолжал Медавар, и как психологические индивиды участвуют

в процессе передачи. Когда учитель обнаруживает, что нечто преподаваемое им укоренилось в умах учеников, он тем самым оказывает личное влияние на наследственный поток, несущийся из поколения в поколение.

При биологическом подходе к жизни игнорируются также развитие культуры и традиции, знания и умения — все то, что Медавар называет «экзогенной» эволюцией. То обстоятельство, что эти процессы не видны с данной частной точки зрения, вовсе не означает, что даже ушедшие с головой в свою науку иммунологи считают их несуществующими или малозначимыми. Культурное развитие признается всеми как сугубо человеческий вклад, и если в последующих главах этой книги оно порой игнорируется, то просто потому, что его невозможно наблюдать на клеточном или молекулярном уровне.

Понятие «самости» ведет свое начало, по-видимому, с той стадии эволюции, которая отмечена появлением миног, миксин и акул. Это не означает, что существа, находящиеся на более низких ступенях эволюции, не имеют механизмов защиты против агрессоров; и у них есть определенные механизмы для сохранения целостности своего организма и заключенной в нем нуклеиновой кислоты. Простейшее из одноклеточных — амeba способна и сопротивляться бактериям, и воздерживаться от самопоедания. Правда, мы ничего не можем сказать о том, *как* это происходит. Но каковы бы ни были защитные механизмы низших организмов, включая насекомых и растения, очевидно, что эти механизмы не являются специфическими. Иными словами, они могут реагировать против агрессора, но это, вероятно, реакция против самого акта вторжения, а не против конкретного пришельца. Кроме того, после первой атаки у этих существ, по-видимому, не происходит усиления иммунитета по отношению к дальнейшим посягательствам того же агрессора. Их реакция «неспецифична».

Плодоносящий побег яблони одного сорта можно привить на корень яблони другого сорта; это основа современного научного садоводства. Но и одну миксину можно «привить» на другую, причем отторжение будет очень медленным, если вообще произойдет.

Только позвоночные отторгают кожные трансплантаты, только они защищаются против неодинаковых микробов, например против оспы или холеры, с помощью неодинаковых химических веществ, причем таким образом, что после одной атаки они становятся иммунизированными, то есть подготовленными к дальнейшим нападениям. Позвоночные обладают системой специфического адаптивного иммунитета, которая специфически распознает «свое» и достаточно тонко отличает разновидности «несвоего». Она способна адаптировать свои механизмы так, что после одной встречи со специфической разновидностью «несвоего» эффективнее борется с этой разновидностью в дальнейшем.

Полагают, что такого рода иммунитет начал развиваться в ходе эволюции на уровне миксины и миноги: оба существа — паразиты, оба принадлежат к классу круглоротых, предшественников настоящих рыб. Миксина внедряется прямо в мышцу рыбы, на которой она паразитирует, разрушает эту мышцу и убивает рыбу. Минога только прикрепляется к своей жертве и высасывает из нее кровь. Миксине можно успешно пересадить ткань или орган другой миксины. Минога же, у которой есть примитивная иммунная система, мало-помалу распознает кусок кожи, пересаженный ей от другой миноги, и отторгает его. По-видимому, миноги сыграли важнейшую эволюционную роль.

Согласно одному из предположений (но только предположений) о возникновении механизма адаптивного иммунного самораспознавания, в силурийский период примитивные миноги, одни из первых представителей позвоночных, паразитировали на своем собственном виде; возможно, более молодые особи паразитировали на родителях. Это вызывало огромную эволюционную потребность «найти ответ» на угрозу. В результате появилась костная оболочка вокруг желудка и других органов брюшной полости. Однако организмы этого типа, остракодермы, вымерли. Другим ответом было появление механизма распознавания «не себя», если даже данный тип «не себя» находится в тесном родстве с «собой». Затем появилась и способность отторгать «несвое».

Сущность «самости» составляет цепь нуклеиновой кислоты, субъединицы которой расположены в ином порядке, чем у любого другого существа (хотя бы всего лишь одна субъединица из тысяч или миллионов расположена не так, как у ближайшего родственника). Но нуклеиновые кислоты, определяющие наследственность, находятся преимущественно в ядре — своеобразной центральной зоне внутри главной полости клетки. На протяжении жизни они обычно не вступают в контакт с нуклеиновыми кислотами других клеток. Следовательно, система самораспознавания должна как-то обозначить на поверхности клетки тип нуклеиновой кислоты, содержащейся в ядре. И хотя никто точно не знает, в какой форме происходит это обозначение, можно не сомневаться, что оно действительно существует. Мы называем его антигеном, и есть все основания полагать, что самым существенным признаком антигена является форма. Крайне упрощенно это выглядит так: на поверхности клетки должны иметься выпуклости или впадины, причем на моих клетках не такие, как на ваших. Предполагают, что именно такого рода система в ходе эволюции развилась у примитивных многоклеточных с целью противостоять паразитированию на своем собственном виде. (Все сказанное, а также нижеследующее принадлежит Макферлану Бэрнету, который в течение многих лет развивает собственную теорию).

Этот механизм требует не просто навешивания «меток», сходных с персональными флажками, которые реют на поверхности каждой из наших клеток. Он требует также появления представительной группы клеток, первейшая задача которых — циркулировать по всему организму и проверять, какими флажками отмечены все встречаемые компоненты: своими или чужими. Современных иммунологов очень волнует вопрос о том, поручена ли эта задача одному или многим типам клеток. К моменту написания этой книги проводилось множество экспериментов, призванных дать ответ на интересующий вопрос. Ясно одно: для выполнения этой работы у нас должна была появиться и сохраниться до сих пор какая-то система клеток — иммунных клеток. Большинство иммуноло-

гов ныне сходится на том, что таковыми являются клетки белой крови, называемые лимфоцитами.

Как же иммунные клетки учатся распознавать свои и чужие клетки? Что они делают, когда встречаются чужие клетки? Каким образом организм отторгает клетки, опознанные как чужие? В дальнейшем мы постараемся ответить на эти вопросы или по крайней мере рассказать о том, как на них пытаются ответить иммунологи. Пока же подведем некоторый итог: поскольку на данной стадии эволюции система иммунных клеток способна справляться со всем многообразием чужих компонентов — от вирусов кори и лептоспирозных паразитов до органов, ныне пересаживаемых хирургами от других людей, — в ней, по-видимому, появилось бесчисленное множество вариаций. Следовательно, на определенной ступени эволюции в целом и для каждой индивидуальной жизни (выражаясь научным языком, онтогенеза) генетический материал должен выработать определенное количество клеток, в общих чертах одинаковых, но с множеством мелких вариаций, позволяющих как-то распознавать антигены на клетках червей, микробов и млекопитающих. Это предполагает повышенную изменчивость клеток иммунной системы. Вместо простого копирования вновь и вновь родительской клетки с относительно медленной дифференциацией, как это имеет место при развитии клеток печени или головного мозга, за короткое время должно быть создано значительное разнообразие по крайней мере поверхностных свойств.

Отсюда, во всяком случае в эволюционном смысле, можно вывести происхождение рака. Рак не пришелец извне, это не заразное заболевание, а результат отклонения одной из наших собственных клеток от правильного пути размножения. Сейчас известно, что такое отклонение может быть вызвано целым рядом внешних факторов: облучением, вирусами (у птиц и животных, ибо относительно человека убедительных доказательств пока нет), курением, вдыханием асбестовой пыли и многими другими агентами. Но существует также много «спонтанных» опухолей, появление которых нельзя приписать влиянию внешних сил. В этих случаях, видимо, тоже имеет место определенная неустойчивость генетического механизма,

которая допускает формирование клетки, не точно скопировавшей нуклеиновую кислоту материнской клетки. Дефектная нуклеиновая кислота, вероятно, позволяет аномальной клетке двигаться и размножаться без обычного контроля, осуществляемого над ней (опять же, вероятно) окружающими клетками.

Хотя недавно ученые экспериментально вызвали у растений заболевание, очень похожее на рак, в целом рак свойствен только позвоночным. В таком случае позволительно считать, что он возник на той же стадии эволюции, что и сами позвоночные, а его причиной вполне могло быть одновременное развитие неустойчивости клеточных механизмов. Эта версия представляется весьма правдоподобной, хотя нет почти никаких доказательств ее справедливости. Однако если все-таки придерживаться этой гипотезы, то опасность возникновения рака породила эволюционную необходимость быстрого развития иммунной системы, могущей выявлять и уничтожать его раньше, чем из потомства аномальных клеток успеет развиваться опухоль. Мы знаем, что у раковых клеток имеются какие-то антигенные поверхности; вполне логично предположить, что они несут элементы чужеродности. Несомненно, организм способен вырабатывать антитела против некоторых типов раковых клеток.

Мы до сих пор очень мало знаем и об эволюции бактерий и вирусов. Поскольку у них нет костной структуры, они не оставили ископаемых «отпечатков». Учитывая, что это простые организмы, разумно предположить, что они развились на ранней стадии эволюции, впрочем, с уверенностью этого сказать нельзя. Страдает неполнотой и картина эволюционного развития червей и других паразитов. Но в настоящее время специфическая адаптивная иммунная система позвоночных действует против бактерий, вирусов и червеобразных паразитов, выявляя их как нечто чужеродное и организуя аппарат для их специфического (по типам) уничтожения. В свою очередь многие из соперничающих групп нуклеиновых кислот создали механизмы, позволяющие им ускользать от внимания иммунных систем более крупных организмов. Некоторые черви, по-видимому, способны «маскироваться» с помощью чего-то сильно напоминающего опознава-

тельные антигены организма-хозяина. Некоторые бактерии и вирусы могут годами удобно устраиваться в организме или даже постоянно жить в качестве его союзника в кишечном тракте. Вирус гриппа прибегает к другой уловке. У него, судя по всему, развилась неустойчивость генетического механизма примерно такого же типа, о котором говорилось выше в теории эволюции рака. Это позволяет ему образовывать новые варианты с иными антигенами, лишая организм-хозяин преимущества, связанного с «изучением» формы антигенов гриппа во время предыдущего заболевания. С равной степенью вероятности можно предполагать, что наша иммунная система самосохранения создавалась в процессе эволюции либо как защитный механизм против организмов, обычно называемых «микробами», либо по какой-то другой причине.

Обратите внимание на слова «иммунная система самосохранения». Сущность этой системы состоит в том, что она защищает организм, особь, против всех других организмов. Нуклеиновые кислоты, которые создают и определяют индивидуальный организм и которые в свою очередь вносятся равными долями от обоих родителей, выражают себя на поверхности каждой клетки организма. Нуклеиновая кислота данного индивида отличается от нуклеиновой кислоты любого другого индивида (кроме идентичного близнеца) по меньшей мере разницей в расположении некоторых субъединиц, а эта разница каким-то образом отражается на поверхности клеток. Те же самые нуклеиновые кислоты организуют систему клеток, которая умеет терпеть клетки, несущие свои антигены, но в то же время способна распознать все прочие антигены, проникающие в организм. Теоретически она может уничтожить любого пришельца, несущего не ее антигены. Итак, эта система является в прямом смысле слова системой «самосохранения».

В ней могут случаться всякого рода перебои; обычно только тогда мы и вспоминаем о ней. Она может быть подавлена нашествием чужеродных организмов, столь многочисленных, что она не в состоянии с ними справиться; иногда вторгшийся организм размножается быстрее, чем защитные силы уничтожают

его особи. Тогда мы говорим о гибели от инфекционной болезни. Систему в целом может ослабить неправильное функционирование одной из ее частей; такое нередко случается в пожилом возрасте. Кроме того, существует много разновидностей врожденной недостаточности; тогда дети появляются на свет со слабо функционирующими иммунными системами. Системе может быть нанесен вред внешними факторами, например облучением или химическими веществами, но эти же факторы могут применяться и намеренно для блага организма, как это практикуется в трансплантационной хирургии. Иммунная система совершенно не способна «понять», действует ли она к перспективной выгоде или во вред организму. Равным образом ее могут «привести» такие пришельцы, как паразиты, прикрывающиеся антигенами, схожими с ее собственными, чтобы «усыпить ее бдительность».

Система не непогрешима. Она может реагировать слишком сильно, как при аллергиях, или слишком слабо, как, возможно, обстоит дело при раке, когда антигены аномальных собственных клеток не дают ясного представления о том, свои они или чужие. Наконец, система может обратиться против самой себя, как бывает при аутоиммунных расстройствах, когда ее разрушительная деятельность, по-видимому, обращается против собственных клеток. Иногда иммунная система действует вопреки интересам организма, например когда у мужчин вырабатываются антитела против их собственных семенных клеток.

Будучи позвоночным, человек унаследовал эту систему. Мы пока не делаем попыток ее изменить, хотя со временем, изучив работу системы детальнее, и при условии, что «генетическая инженерия» окажется выполнимой, не исключено, что мы сумеем вносить в нее изменения. Но мы научились чисто эмпирически помогать нашим иммунным системам. Быть может, это и нельзя назвать открытием, однако на эмпирической основе, без какого-либо теоретического осмысления принципа работы системы, мы практиковали профилактическую иммунизацию: «заряжали» наши иммунные системы и активизировали механизмы защиты от специфических пришельцев до того, как организм встречался с ними естественным путем.

Этот способ далек от совершенства; в частности, мы не можем обеспечить защиту от обычной простуды и ряда сходных с ней заболеваний во многом из-за того, что наша иммунная система работает против специфических пришельцев, а в указанных случаях одно и то же болезненное состояние вызывается великим множеством таких пришельцев.

Ученые лелеют надежду, что им удастся каким-то способом помочь нашей иммунной системе в борьбе со злокачественными опухолями. Тут придется либо усилить ее активность против клеток со «слабыми» антигенами, либо усовершенствовать ее способность к точному распознаванию раковых клеток.

С точки зрения медицинской практики мы можем улучшить наше положение, предупреждая иммунную реакцию или заставляя ее работать на пользу человека, если автоматическая реакция оказывается в перспективе невыгодной для организма. Так, мы надеемся, что, подавляя иммунную реакцию, сумеем превратить трансплантационную хирургию в гораздо более распространенный, стандартный метод лечения, если тот или иной орган выйдет из строя. Отторжения трансплантата можно также избежать, вызвав у организма-хозяина толерантность по отношению к антигенам донора. Этого можно добиться не только методом, разработанным Медавара и его коллегами в ходе первых опытов, которые имеют пока большее значение для иммунологической теории, чем для практики иммунологического контроля, но и другими способами.

Надежда на предупреждение «ошибочной» иммунной реакции при аутоиммунных расстройствах и аллергиях в настоящее время связана с более глубоким осмыслением самих этих процессов. Перспектива иммунизации женщин против семенных клеток их мужей, то есть иммунологическое предупреждение беременности, по-видимому, дело далекого будущего, ибо оно затрагивает малопонятные пока принципы. Тут речь идет не столько о предупреждении, сколько об усилении иммунной реакции.

На первый взгляд такого рода гадания ничем не лучше писанины в воскресных газетах. Но, даже оговорившись, что любое пророчество может оказаться

несостоятельным, мы все же имеем достаточно оснований, чтобы выяснить потенциальную пользу проводимых иммунологических исследований. Одно из таких оснований заключается в том, что иммунологи провозглашают своей целью усовершенствование практических методов лечения. В этой связи хотелось бы подробнее остановиться на интереснейшем докладе «Медицина в 1990-е годы», который был опубликован в Англии в 1969 году.

Почти во всех разделах, где говорится о возможных усовершенствованиях в клинической медицине, доклад предсказывает достижения, которые явятся результатом проводимых ныне иммунологических исследований. Касаясь, например, бактериальных инфекций, несмотря на общий вывод о том, что «в ближайшие двадцать лет, по-видимому, не произойдет больших изменений», авторы предполагают следующее: «Будут лучше поняты процессы внутриклеточного выживания бактерий, а также биохимические основы опасной гиперчувствительности и аутоиммунных процессов, которыми сопровождается длительное присутствие бактерий и их продуктов в тканях. Это может повлиять на лечение ряда болезней, которые сейчас не признаются бактериальными по своему происхождению». И далее выдвигается предположение о том, что, возможно, будут разработаны вакцины против болезней, передаваемых половым путем, и отмечается, что это будет иметь как медицинские, так и социальные последствия.

Вакцины, которые иммунологи к тому времени разработают (или уже разрабатывают), несомненно, окажут большое влияние на вирусные инфекции. Сейчас у нас имеется противокоревая вакцина; к моменту выхода из печати этой книги поступит в продажу вакцина против краснухи, которая, как хорошо известно, пагубна для еще не родившегося ребенка. В некоторых странах применяется вакцина против свинки. В докладе, составленном в конце 1969 года, говорится: «Что касается вирусов, вызывающих сыпучий и инфекционный гепатит (желтуху), то их возбудители будут выделены и станут выращиваться в культуре в ближайшие пять лет». На самом же деле, один из этих возбудителей был открыт уже в пер-

вые месяцы 1970 года. А если будет установлено, что возбудителями опухолей у человека являются вирусы (в докладе указывается, что некоторые такие случаи вполне могут быть распознаны к 1980 году), то и тут, возможно, помогут вакцины. Начато также изучение так называемых «медленных» вирусных болезней, наводящее на мысль, что чесотка у овец, странная болезнь «куру», встречающаяся только у примитивных племен Новой Гвинеи, и многочисленные склерозы, распространенные среди жителей западных стран, вызываются одним и тем же возбудителем (вирусом или даже какой-то совсем неизвестной частицей), который годами пассивно пребывает в организме, а затем получает стимул к разрушительной деятельности. Еще скорее мишенью иммунологов и их вакцин станут так называемые синцитиальные вирусы, вызывающие бронхит и другие респираторные заболевания у детей. Как полагают, эти вакцины будут получены в течение ближайших десяти лет.

Что касается иммунизации против гриппа и обычной простуды, то здесь авторы доклада не столь оптимистичны: они не убеждены, что общественность согласится с повторными вакцинациями, которые, по их мнению, необходимы против всех форм гриппа. Возможность иммунизации против всех разновидностей вирусов, вызывающих простуду, представляется весьма отдаленной.

В разделах, посвященных раку, отторжению трансплантатов, противозачаточным средствам и аутоиммунным расстройствам, прогнозы мало чем отличаются от приведенных в этой книге, но сделаны с большей точностью. Так, в докладе предсказывается, что уже в 1975 году будут предприняты первые попытки добиться толерантности у детей с врожденными пороками сердца по отношению к тканям животных. Предполагают, что с этой целью ребенку еще до рождения будут вводиться клетки от определенного животного, а уже затем будет произведена пересадка сердца от этого животного.

Рассматриваются в докладе и совершенно новые перспективы использования результатов современных иммунологических исследований в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Предлагается целый

ряд методов лечения: они основаны на введении в сердце экстрактов тканевых культур, содержащих зародыши капилляров, для замещения тех из них, которые были повреждены инфарктом миокарда; одновременно вводят вещества, стимулирующие их рост. Тем самым хирургические вмешательства с целью замены поврежденных артерий и вен делаются излишними. Подобное лечение наряду с пересадкой кровеносных сосудов будет широко применяться и при сосудистых заболеваниях.

В будущем иммунология, по-видимому, найдет также применение и в такой области, весьма отличной от предыдущей, как метаболические, биохимические и гормональные расстройства. Здесь, как полагают, иммунологи воспользуются теми методами, которые они разработали для точнейшего измерения ничтожно малых количеств интересующих их биохимических веществ и ферментов. Приложение этих методов к метаболическим и гормональным расстройствам позволит, возможно, уже в ближайшие десять лет в такой мере распознать причину и происхождение этих расстройств, чтобы подумать об их предупреждении.

Наконец, смело предсказав, что проводимые в 1970—1980 годах фундаментальные исследования позволят в конце 80-х годов наладить производство веществ для контроля над большинством аллергических заболеваний, авторы доклада указывают на опасную тенденцию: по мере развития техники будут непрерывно появляться новые пищевые продукты, медикаменты и т. д., к которым человек может стать аллергичным.

Пытаясь добиться некоего единства, мы обозрели в этой главе сотни миллионов лет истории эволюции и заглянули примерно на два десятилетия в будущее. Мы честно предупредили, что для всего сказанного как о прошлом, так и о будущем достоверных доказательств нет: речь идет о наиболее удачных догадках по обе стороны настоящего. Единственным доказательством справедливости прогнозов явится время, оставшееся до конца XX века. Однако уже сейчас можно выделить кое-что очевидное из представлений

об эволюции адаптивной иммунологической системы у млекопитающих, птиц и рыб, то есть у всех позвоночных.

Итак, вернемся к миксине и миноге. Как мы говорили, миксина, по существу, не способна отторгнуть трансплантат от другой миксины; минога же отторгнет его, хотя и не сразу. Это было доказано современными лабораторными экспериментами. Нынешние миксина и минога предположительно являются представителями сходных форм первобытных рыб, которые, судя по ископаемым отпечаткам, были предшественницами более развитых рыб. У современной миксины имеется небольшое количество клеток, очень похожих на те, которые есть у современных млекопитающих, включая человека, а также у птиц, рыб и пресмыкающихся и которые мы называем лимфоцитами. Мы пока не касаемся той жизненно важной роли, которую лимфоциты играют в иммунологических механизмах. У миксины же они, по-видимому, связаны со способностью развивать хроническую воспалительную реакцию.

У миноги, которая стоит на следующей ступени эволюционной лестницы, мы обнаруживаем *настоящие* лимфоциты, первые признаки органа, называемого тимусом (вилочковой железой), и первую примитивную селезенку. Вилочковая железа — это орган, которому, как и лимфоцитам, будет отведено немало места в следующих главах. Известно, что селезенка в определенной мере связана с иммунологическими механизмами, но в остальном ее функция продолжает нас озадачивать. С помощью указанного примитивного механизма минога может не только отторгать трансплантаты, но также вырабатывать антитела и гамма-глобулины. Есть у нее и «иммунная память»; это значит, что, однажды встретившись с антигеном, на который она отреагировала, она «запоминает» его и при повторной встрече реагирует гораздо сильнее. Вся эта деятельность у миноги протекает медленно и выражена слабо: достаточно сказать, что при испытании двадцатью известными антигенами она сумела выработать антитела только против одного из них — бруцеллы, которая вызывает самопроизвольный выкидыш у коров и бруцеллез у человека.

Поднимаясь по лестнице эволюции, мы находим у организмов более развитые иммунологические системы. Рыба-гитара, тимус которой очень схож с тимусом млекопитающих, дала ответ на шесть из двадцати антигенов, применявшихся для тестирования Робертом Гудом, профессором Миннесотского университета (Миннеаполис). С помощью своих коллег Гуд на протяжении семи лет изучал около тридцати видов рыб, земноводных, пресмыкающихся, птиц и млекопитающих, пытаясь проследить эволюцию иммунологических механизмов на основе предположений Бэрнета и других ученых. Современные представители видов, возникших примерно 250 миллионов лет назад,—высшие акулы и веслонос—обладают, по-видимому, полным «набором» органов, которые мы связываем с иммунологической реактивностью, и вырабатывают антитела против всех двадцати антигенов, применявшихся для тестирования. «Исследования со всей ясностью подчеркивают основополагающее значение лимфатической системы для выживания позвоночных,—пишет Гуд.—Природа умеет ценить свои удачные творения: у всех форм животных, филогенетически происходящих от миноги, имеется тимус»¹.

Но возникает вопрос: развилась ли первоначально эта система иммунологической реактивности для борьбы с внешними агрессорами — микробами, бактериями и вирусами, или же она появилась для решения внутренних проблем? Гуд перечисляет девять основных соотношений, или линий соприкосновения между злокачественными новообразованиями и иммунитетом: 1) все химические вещества, вызывающие рак, в то же время подавляют иммунную реакцию у больных или же у подопытных животных; 2) все химические иммунодепрессоры способствуют развитию рака, если не вызывают его сами; 3) экспериментальные операции с целью подавления иммунитета, например удаление тимуса, способствуют возникновению злокачественных новообразований; 4) эффективная иммунодепрессия у пациентов (после пересадки органа) сопровождается быстрым возрастанием ча-

¹ Good R, Disorders of the Immune System, *Hospital Practice*, № 2, 38—53 (1967).

стоты злокачественных новообразований; 5) у людей с иммунологической недостаточностью вероятность возникновения злокачественных опухолей гораздо выше, чем у людей, не страдающих подобными расстройствами; 6) у раковых больных нередко наблюдается ярко выраженное ослабление иммунологической реактивности; 7) при некоторых видах рака инкубационный период сопровождается очевидными дефектами иммунологических функций; 8) в пожилом возрасте, когда иммунологические силы ослабевают, рак развивается гораздо чаще, чем у молодых людей; 9) при появлении первичного рака одного вида часто возникают первичные опухоли другого вида (наряду с вторичными опухолями).

«Эти наблюдения,— заявляет Гуд,— по-видимому, неизбежно вытекают из основной концепции о том, что первопричина иммунологической адаптации — обеспечение защиты против злокачественной адаптации». Свои аргументы он выдвинул в 1969 году на симпозиуме по раку у низших животных и предложил участникам опровергнуть его, доказав, что беспозвоночные вообще могут болеть раком, а тем более заболевают им так же часто, как позвоночные. «Мы пока не убеждены, что клеточные скопления у беспозвоночных имеют признаки, сходные со злокачественными опухолями у млекопитающих», — сказал он¹. В его собственной лаборатории было доказано, что злокачественные опухоли возникают у миног, а новообразования, сходные по характеру со злокачественными опухолями у млекопитающих, можно обнаружить у рыб, пресмыкающихся и земноводных.

На этом симпозиуме Гуд привел еще ряд красноречивых фактов: у всех позвоночных — от человека до миноги — имеются циркулирующие круглые клетки (лимфоциты и родственные им клетки), которые легко разрушаются при облучении и под действием химических веществ (стероидов) типа тех, что мы используем для подавления иммунных реакций. Для всех позвоночных доза облучения около 1000 рентген смертельна. У беспозвоночных же такие клетки, по

¹ Symposium on Lower Animal Neoplasm 1969, National Cancer Institute Monograph, № 31, 1969, pp. 41—58.

всей видимости, отсутствуют, и они выживают после облучения дозами неизмеримо более сильными — в десять-сто крат. Действительно, миксина переносит в десять раз бóльшую дозу облучения, чем минога.

Все это позволяет сделать следующий вывод: в ходе эволюции с появлением иммунной системы и развитием лимфатических тканей, в которых находятся иммунные механизмы, что-то было утрачено, а что-то приобретено. В статье «Расстройства иммунной системы», на которую мы уже ссылались¹, Гуд пишет:

Это наводит на мысль, что давление отбора в сторону развития лимфатической системы должно было быть огромным. Я сомневаюсь, чтобы изначально эта система имела какое-то отношение к защите от инфекции, ибо, помимо всего прочего, у беспозвоночных нет таких защитных механизмов; это не мешает им успешно конкурировать с позвоночными в любой экологической нише. Я предполагаю, что развитие лимфатической системы в конечном итоге связано с появлением в ходе эволюции все более сложных видов, что оно обеспечило лучшие шансы на выживание благодаря усовершенствованию контроля над пролиферацией все более сложных тканей у позвоночных... Поскольку изменчивость и генетически устойчивые виды несовместимы, пришлось создать своего рода «полицейскую систему», которая в случае изменений в клетках тела могла бы отличить «свои» клетки от «несвоих» и уничтожить последние. Иными словами, лимфатические механизмы, вероятно, поначалу развились не для защиты от пришельцев извне, то есть внешних антигенов, а для обезвреживания и устранения нежелательных внутренних элементов, которые ведут «подрывную работу» и угрожают целостности особи и выживанию вида.

Наши общие защитные механизмы

Было бы большой ошибкой приступить к более подробному описанию специфических иммунных механизмов, не разъяснив прежде, что это — *не единственное* средство защиты организма. Существует множество разнообразных защитных механизмов, как внутренних, так и внешних, причем эти неспецифические методы обеспечивают защиту таких преуспевающих с эволюционной точки зрения форм жизни, как, например, растения и насекомые, у которых специфические иммунные механизмы не развились.

Прежде всего существует кожа — ясно различимый защитный покров тела. Но кожа — нечто гораздо

¹ См, сноску на стр. 53. — *Прим. ред.*

большее, чем простой покров: на ней и в ней имеются активные антибактериальные химические вещества, а кроме того, она обладает физической способностью препятствовать проникновению. Это было доказано несколько пугающими экспериментами. Например, если нанести на кожу культуру палочек брюшного тифа, а затем каждые несколько минут брать пробы, то окажется, что двадцать минут спустя число живых микроорганизмов становится крайне незначительным. Однако такие же образцы культуры, одновременно взятые из стеклянной чашки, неизменно показывают высокую активность и большую численность жизнеспособных бактерий. Нанесенные на кожу мертвого человека микробы ведут себя почти так же, как и микробы в чашке. Такого рода антибактериальную защиту обеспечивают молочная кислота, содержащаяся в поте, и кислоты сальных желез близ корней волос; не случайно заболевания, вызываемые грибковыми микроорганизмами, наблюдаются на подошве и между пальцами, где волос нет. Вероятно, по той же причине руки уборщиц, постоянно пропитанные мыльной водой, являются удобными местами для инфекции.

Такого же рода внешняя защита от всех пришельцев обеспечивается слизистой оболочкой носа и половых органов, а также слезной жидкостью глаз. В лаборатории несложно доказать, что все они обладают способностью убивать бактерии и вирусы. В настоящее время большое внимание привлекает фермент, называемый лизоцимом; он содержится в слезной жидкости человека и был впервые описан еще в 1922 году Александром Флемингом, открывшим пенициллин. Лизоцим способен прорывать «кожу», или, правильнее сказать, клеточную стенку бактерий многих типов. Есть основания полагать, что этот фермент, имеющийся не только в слезной жидкости, с его способностью «взламывать» стенки клеток играет какую-то роль и в других процессах. Но поскольку последние не представляют для нас непосредственного интереса, отметим только, что указанное сильнодействующее вещество составляет часть нашей внешней общей защитной системы.

Рассматривая другой «вход» в наш организм, рот и желудочно-кишечный тракт, мы находим и там про-

стую, но сильную защитную систему: эти легкодоступные с виду пути проникновения поддерживаются в состоянии столь высокой кислотности (прежде всего в целях пищеварения), что в них вообще не могут жить микробы. Поэтому они почти стерильны.

Нечто совершенно отличное представляет собой явление наследственной невосприимчивости. Чем обусловлена врожденная сопротивляемость — доподлинно не известно. Но вне всякого сомнения, крысу необычайно трудно заразить смертельной формой дифтерии, в то время как человек и морская свинка легко становятся жертвами этого микроорганизма. Пока из наследственно обусловленной невосприимчивости можно извлечь мало практической пользы; она скорее ставит препятствия перед экспериментаторами, которые не могут использовать для проводимых опытов тех или иных животных. Это долго представляло неразрешимую проблему при изучении проказы; лишь открыв совсем недавно, что вызывающие ее микобактерии можно выращивать на лапках мышей, эту болезнь стали изучать, пользуясь обычными методами исследования.

Даже внутри одного и того же вида имеются различия в сопротивляемости тем или иным болезням: так, алжирские овцы более устойчивы против сибирской язвы, чем европейские. Удалось вывести линии кроликов, обладающих заметно большей (или меньшей) сопротивляемостью туберкулезу по сравнению с нормой. До сих пор эти вариации генетической сопротивляемости заболеваниям, правда далеко еще не понятые, были полезны лишь селекционерам, которые получили сорта пшеницы и риса, устойчивые против ржавчины и других вирусов, поражающих растения. Мы, разумеется, не можем проводить подобные опыты на людях, да и не всегда можно удостовериться, что повышенная сопротивляемость тех или иных рас определенным болезням объясняется генетическими причинами, а не историческими случайностями или особенностями окружающей среды.

Например, во время второй мировой войны наблюдалось несколько опасных вспышек полиомиелита среди английских солдат и моряков, стоявших на Мальте, хотя среди коренных жителей почти не было

случаев этого заболевания. Это вовсе не доказывает, что англосаксы генетически менее устойчивы против полиомиелита, чем средиземноморские народы. Гораздо более правдоподобным кажется другое объяснение: вирус полиомиелита широко распространен среди мальтийцев, у которых в раннем возрасте вырабатывается против него иммунитет, в то время как англичане, родившиеся в других санитарных условиях, никогда прежде с этим вирусом не встречались.

Равным образом на первый взгляд кажется, будто американские индейцы и негры менее устойчивы по отношению к туберкулезу и иначе реагируют на него, чем представители белой расы. Нам представляется самым правдоподобным предположение, что люди белой расы тысячелетиями сталкивались с угрозой туберкулеза и что естественный отбор успел устранить наименее устойчивых людей, в то время как для негров и индейцев этот процесс еще только начинается. Однако окончательный вывод сделать невозможно, ибо результаты любого исследования, связанного с этой проблемой, искажаются различиями в жизненных условиях большинства представителей указанных расовых групп как с точки зрения социальных особенностей, так и с точки зрения окружающей среды.

Зато твердо установлено, что в естественной сопротивляемости малярии генетический фактор участвует; это — одна из удивительных особенностей противомаларийного иммунитета, который заслуживает особого рассмотрения и будет описан в специальном разделе одной из следующих глав. Но хотя этот фактор наиболее отчетливо проявляется среди африканских негров, ничто не доказывает, что его действие ограничено только негроидной расой.

Существует множество болезней, поражающих домашних и диких животных, но крайне редких или вообще не известных среди людей; это заставляет предположить, что мы обладаем по отношению к ним некой генетической сопротивляемостью.

Этот раздел о наших общих, неспецифических механизмах защиты от вторжения, который я представляю себе как своего рода военную подготовку, когда генерал выравнивает свои ряды или уничтожает

вклинившегося противника, прежде чем скомандовать общее наступление, мог бы быть написан дней на десять раньше, если бы жена не заставила меня подрезать розы. Мои руки до сих пор хранят следы этой операции. Возникает вопрос: почему через множество порезов на коже, нанесенных шипами роз (благодарю вас, не беспокойтесь, ранки отлично заживают), не проникло такое же множество микробов? Очевидно, потому, что тут сработал еще один защитный механизм. Конечно, в какой-то мере микроорганизмы, проникшие через порезы, были опознаны как «несвой» и затем уничтожены. Но этим всего не объяснишь, ибо ученые, занимающиеся исследованиями ран и воспалений, доказали, что наибольшая активность наблюдается в первые пять минут после ранения, а для полного развития специфической иммунной реакции требуется от трех до пяти дней.

Поверхностная рана немедленно обнажает две различные системы, кровеносную и лимфатическую, и обе они изливают жидкость на раневую область. В свое время считали, что это изливание жидкости само по себе и есть защитный механизм — вымывание вторгшихся организмов. Сейчас в этом сомневаются: ведь давление жидкости в лимфатической системе равно нулю, так что ее обнажение, по-видимому, открывает идеальный путь для чужеродных организмов, проникающих через рану. Изучением механизма реакции на ранение, а также феномена воспаления занимается множество ученых. Имеется обширнейшая литература по этому вопросу. Мы же упомянем только о том, что к месту ранения быстро поступают большие количества сильнодействующих химических веществ, которые тут же уничтожают многие из вторгшихся организмов. Большинство упомянутых веществ приносится кровотоком, в котором так или иначе содержатся ферменты — они циркулируют прежде всего для того, чтобы пользоваться самим организмом, но попутно способны убивать бактерии. Существуют также тела, называемые тромбоцитами и обычно присутствующие в кровотоке, которые были удачно сравнены с «карементами скорой помощи»; после их прибытия выделяются мощные гистамины, которые не только убивают пришельцев, но и повреждают собственные

клетки организма. Кроме того, имеются и другие, менее важные механизмы.

Даже если вторгшийся микроорганизм прорвется сквозь внешний заслон и проникнет в кровеносную или лимфатическую систему, с ним прежде всего вступят в борьбу хорошо организованные общие системы, а уже только затем потребуется вмешательство специфического иммунитета. Но общие системы сильно отличаются от вышеупомянутых тем, что в них главную роль играют целые клетки: это — *клеточные* защитные системы, а не «гуморальные» системы различных химических веществ из кровотока.

В этих системах участвуют клетки белой крови — лейкоциты, названные так в отличие от красных клеток, эритроцитов, также видимых под микроскопом. Существует много разновидностей клеток белой крови, так что для неспециалистов (мы имеем в виду людей, не являющихся физиологами или врачами по профессии), пытающихся разобраться в медицинской книге, одна из главных трудностей заключается в том, что одни и те же клетки без видимой причины именуются в разных местах по-разному. Так, одна из клеток, участвующих в защитных процессах, может называться полиморфонуклеарным лейкоцитом, полиморфом, микрофагом, фагоцитом или даже пиронинофилом (последнее означает всего-навсего, что эту клетку можно окрасить каким-то химическим веществом, чтобы рассмотреть ее под микроскопом). Клетки этого типа не следует путать с мононуклеарными лейкоцитами, они же макрофаги, но по небрежности автор может назвать их фагоцитами или лейкоцитами.

Для нас достаточно знать, что существует два вида клеток белой крови, участвующих в этой неспецифической защитной системе и называемых фагоцитами, так как они что-то поедают. Их основная задача — быть подметальщиками, уборщиками и мусорщиками организма; они удаляют отмершие клетки или фрагменты клеток, уносят прочь попавшие в кровоток частицы химических веществ. Разумеется, сначала они поглощают и разлагают вторгшиеся организмы, а уж затем уносят их с целью выведения из организма. Все это они выполняют необычайно эф-

фективно: например, если ввести в брюшную полость мыши один-единственный пневмококк, это вызовет смертельную для животного болезнь, но 100 000 этих же микробов, введенных непосредственно в кровоток, будут за считанные минуты уничтожены фагоцитами.

Функция очищения может быть общей, то есть касаться любой частицы в кровотоке, или же составлять часть механизма самораспознавания. В этом случае воздействие антител на вторгшиеся клетки, особенно на их поверхность, облегчает их подбор и удаление фагоцитами — но об этом будет особый разговор ниже.

Самое любопытное, что фагоциты заглатывают вторгшиеся клетки, частицы и обломки клеток точно так же, как простейшие одноклеточные, амеба или протозоа, захватывают пищу. До того как современная генетика доказала, что в фагоцитах имеются наши собственные гены и нуклеиновые кислоты, предполагалось даже, что по своей природе они являются автономными формами, которые эволюционировали таким образом, чтобы обитать в других организмах и заниматься там полезной функцией уборщиков. Но амеба не всегда выигрывает сражение против бактерии, такого же одноклеточного организма, как и она сама; точно так же и фагоцит может поглотить вторгшийся организм, не разрушив его. Пришелец находит пристанище внутри фагоцита и начинает в нем размножаться; больше того, фагоцит защищает пришельца от действия таких лекарств, как антибиотики, которые не могут проникнуть сквозь его клеточную стенку и воздействовать на бактерии. Внутри фагоцитов способны жить туберкулезные палочки, микробы семейства бруцеллы и многие опаснейшие виды кокков. Вирусам и риккетсиям (нечто среднее между вирусами и бактериями) просто необходимо проникнуть внутрь живых клеток, чтобы вообще жить и размножаться.

При рассмотрении общих механизмов защиты мы сталкиваемся еще с двумя загадками: интерфероном и повышенной температурой тела. Интерферон — это вещество, которое вырабатывается клетками, подверженными нападению вирусов; о нем будет подробнее

рассказано в следующих главах, поскольку его история сама по себе удивительна. Повышение температуры кажется одной из обычных реакций организма на нападение такого множества различных аггессоров, что на первый взгляд было бы разумно предположить, что это один из защитных механизмов. Но многократные попытки исследователей доказать, что повышенная температура либо ослабляет микробы, либо увеличивает эффективность других защитных механизмов, почти ни к чему не привели. Намеренное повышение температуры тела, искусственный жар, безусловно, представляется действенным методом лечения при некоторых венерических болезнях, когда микробы обычно не вызывают температуры. Но и обычная практика сбивания температуры путем самолечения или простейших врачебных процедур в общем и целом, по-видимому, безвредна. По некоторым наблюдениям, такие микобактерии, как возбудитель проказы, сосредоточивают свои атаки на более охлажденных, внешних частях тела, но истинная роль повышенной температуры, если она вообще играет какую-то роль, остается неясной.

Чем-то средним между общей защитой и специфическими реакциями иммунной системы является вещество, называемое комплементом. Комплемент — еще один белок, циркулирующий в крови, — по-видимому, состоит из девяти отдельных частей или блоков, вступающих в различные комбинации. При определенных условиях комплемент воздействует на бактерии и другие клетки и «просверливает» отверстие в стенке клетки, через которое ее содержимое вытекает наружу, а сама она погибает. Для этого требуется присутствие антител; но иногда (возможно, при других типах клеток) комплемент способен справиться с этим делом самостоятельно. Кое-кто предполагает, что некогда комплемент, возможно, был первоначальным механизмом для борьбы с вторгающимися клетками; другие же исследователи утверждают, что комплемент выполняет какие-то специальные функции в организме и лишь во вторую очередь, при случае, помогает иммунным защитным механизмам.

На этом я заканчиваю краткий очерк о работе весьма эффективных механизмов, которые предохра-

нили от инфицирования порезы на моих руках, нанесенные шипами роз, а ответа на вопрос, почему человек заражается корью или туберкулезом, когда на нем нет никаких ран, в результате простого контакта с носителями этих болезней, так и нет. Еще меньше ясности в вопросе, почему, однажды переболев корью, человек приобретает иммунитет против дальнейших нападений данного микроба. Это — специфический иммунитет, который создается механизмами, распознающими «свое» и «несвое». Итак, вернемся к науке о телесной индивидуальности, науке о самости.

Механизм иммунной системы

Все позвоночные, в том числе самые примитивные, реагируют на чужеродные молекулы, вводимые помимо пищеварительного тракта, двумя различными способами. Молекулы, вызывающие эти два типа реакций, должны быть больше определенного размера, то есть являться макромолекулами; в совокупности они называются *антигенами*. При обоих видах ответа вырабатываются субстанции, способные специфически реагировать с вызывающими ответ антигенами. Первая субстанция — *лимфоциты*, клетки, обычно присутствующие в крови и лимфатических тканях; у человека их насчитывается в среднем миллион миллионов. Вторая субстанция — *антитела*, белки, секретируемые в кровь и в тканевые жидкости специализированными клетками, происходящими из лимфоцитов. Антитела составляют фракцию белков плазмы крови, называемую *гамма-глобулином*, а сами белки получили название *иммуноглобулинов*.

Это строгое определение иммунной реактивности ясно и точно вводит ряд специальных терминов и понятий. Оно принадлежит видному иммунологу д-ру Хэмфри и приводится в «Ежегодном докладе» Британского совета медицинских исследований за 1969 год¹.

Как видно из первого важного положения этого определения, существуют две реакции на вторжение инородных тел. Одна из них протекает на молекулярном уровне и выражается в производстве химических молекул, называемых антителами, причем, что чрезвычайно важно, для каждого вида вторгшихся организмов или частиц должны вырабатываться свои ан-

¹ Humphrey J. D., in Annual Report of the Medical Research Council of Great Britain, 1969, p. 60.

титела. Строго говоря, антитела специфичны по отношению к антигенам.

Другая реакция происходит на более высоком уровне организации — на клеточном уровне. В результате введения в организм какого-либо антигена вырабатывается большое количество новых клеток. Они также специфичны по отношению к антигенам и при обычной инфекции могут вызывать производство множества необходимых антител. Более того, когда атака отбита и антитела уже исчезли из организма, некоторые из этих клеток продолжают циркулировать и каким-то образом обеспечивают иммунитет против повторного нападения того же агрессора. Они «запоминают» форму вторгшегося антигена и поэтому могут вновь очень быстро активизировать нужные защитные антитела.

Однако на уровне клеток имеется еще один важный иммунный механизм. Он называется «клеточным иммунитетом» и, как полагают, является ведущим механизмом при отторжении пересаженных тканей и некоторых видах аллергии. В нем участвуют клетки того же типа, но они не производят антитела, а реагируют сами, как целые клетки. Разгадка клеточного иммунитета в настоящее время сильнее всего волнует иммунологов и ставит перед ними наиболее трудные проблемы.

Во всех перечисленных механизмах участвуют лимфоциты — маленькие, простые с виду клетки белой крови. Основная часть их массы приходится на ядро, содержащее генетический материал. Вокруг него виден очень компактный клеточный аппарат: небольшое количество студнеобразного вещества, называемого цитоплазмой, и клеточная оболочка. Это так называемые малые лимфоциты; они составляют большинство из того количества, которое упоминается в определении Хэмфри. Существуют и «большие лимфоциты», функция которых является предметом ведущихся в настоящее время иммунологических исследований (откровенно говоря, такая формулировка — деликатное признание в том, что никто хорошенько не знает, чем и как занимаются иммунологи). До самого последнего времени функция малых лимфоцитов оставалась загадкой для медицины. Предполагалось, что

они участвуют в иммунных процессах, но ясного подтверждения этому не было вплоть до последнего десятилетия, когда Гоуэнс осуществил свои опыты по выкачиванию большинства лимфоцитов из организма (подробнее об этих экспериментах см. ниже).

Лимфоциты получили свое название потому, что находятся главным образом в лимфатических тканях («-цит» — родовой суффикс слов, обозначающих клетки). Всем известно, что такое кровеносная система, но, быть может, стоит объяснить, что лимфатическая система тоже распространена по всему организму, только ее сосуды гораздо мельче, а их содержимое не совершает круговорота под давлением. Лимфатическая система больше похожа на дренажную, чем на подводящую: все периферические области организма «дренируются» крошечными каналами, содержащими бесцветную жидкость — лимфу. Канальцы собираются в лимфатические узлы — очень маленькие железы, которые часто увеличиваются при инфекциях. Увеличение лимфатических узлов в определенных местах — за ушами или под челюстью — является классическим симптомом некоторых распространенных инфекций, например краснухи и свинки. В лимфатическую систему входят довольно крупные органы, такие, как тимус и селезенка, и в конечном счете она связана с кровотоком. Термин «органы» в применении к тимусу (вилочковой железе), селезенке и таинственным пейеровым бляшкам кишечника, возможно, несколько сбивает с толку, так как правильнее было бы назвать их не органами в том смысле, какой мы имеем в виду, говоря о печени или почках, а скоплениями лимфатической ткани. Функция этих лимфатических тканей объяснена и понята отнюдь не до конца, но по крайней мере о деятельности вилочковой железы мы теперь знаем немало.

Антиген и антитело

Для борьбы с вторжением инородного организма наш организм вырабатывает антитела, специфически предназначенные против данного пришельца, кото-

рого мы называли «антигеном». Этим же словом мы описываем свойства поверхности или внешней структуры пришельца, позволяющие опознать его как такового, то есть как нечто «несвое».

В начале этой главы мы говорили, что иммунные реакции вызываются молекулами, превышающими определенный размер, — макромолекулами (очень крупными молекулами). Все живые существа состоят из макромолекул; бывают макромолекулы, не входящие в состав живой материи, но нет живой материи, которая не состояла бы из макромолекул. Отличие, поскольку речь идет об иммунной системе, заключается в том, что при введении в организм неорганических частиц — мелко истолченного талька или угля — эти крупные, но имеющие простое строение молекулы уносятся фагоцитами и выводятся из организма. Крупные же молекулы, составляющие живую материю, обычно состоят из длинных цепей субъединиц с прикрепленными к ним малыми побочными цепями и сплетаются в весьма сложные трехмерные структуры. На них имеются выемки и выступы, нередко оказывающиеся теми участками, которые каким-то образом особенно активно взаимодействуют с внешним миром, и тем самым молекула получает возможность легче соединяться с другими столь же сложными субстанциями. Среди впадин и выпуклостей могут иметься области, где, по-видимому, концентрируются электрические заряды; они привлекают другую молекулу с противоположным электрическим потенциалом в какой-то точке.

До сих пор это сложное устройство не изучено сколько-нибудь подробно. Полные описания макромолекул — нечто большее, чем простой химический анализ, то есть перечисление всех атомов и субъединиц молекулы. Они дают трехмерную структуру молекулы и позволяют ученым гораздо глубже понять и зрительно представить себе механизм ее работы. Пока полностью описаны лишь пять-шесть ферментов и несколько других важных макромолекул, в частности гемоглобин, так что наши познания о строении макромолекулярного мира крайне ограничены.

Но при рассмотрении на молекулярном уровне живой материи, состоящей из макромолекул, мы

вполне можем оценить ее «структурность». Сравнительно нетрудно представить себе различия в структурах вторгающихся организмов, которые позволяют их распознать. Мы можем также зримо представить, что антитело, само являющееся макромолекулой, построено таким образом, чтобы легко соединяться с проникшим антигеном: у антитела должен быть выступ, соответствующий выемке у антигена, либо выемка с отрицательным зарядом, в которую устремляется положительно заряженный выступ антигена.

Говоря о живой материи и вторгающихся организмах, следует подчеркнуть, что антитела могут образоваться против любых макромолекул. Это значит, что можно сформировать антитела не только против вторгшегося организма, но и против его частей, против выделяемых им ядов (например, токсина дифтерийной бациллы) или же против отдельных органических веществ, изготовленных в лаборатории, если их молекулы достаточно велики. (Последнее важно для исследователя, пытающегося разобраться в бесконечно сложных механизмах миллионов клеток и антител, имеющихся в организме животного.)

Каждая клетка и каждое важное химическое вещество всех живых организмов может быть антигеном, поскольку у них должна быть какая-то структура. Бактерии оказываются антигенами по отношению к моему организму, а клетки или ферменты моего организма оказываются антигенами по отношению к рыбе, к моей собаке или к вам. Труднее представить себе, каким образом поверхностная структура клетки моей печени может отличаться от вашей лишь потому, что нуклеиновые кислоты внутри моих клеток устроены чуть иначе, чем у вас. Но, поскольку я наверняка отторг бы пересаженную от вас печень, должна существовать какая-то существенная разница, какое-то внешнее выражение генетических различий между нами. Учитывая необычайную сложность макромолекул и их спиралеобразных структур, вполне можно представить себе мелкие различия в их устройстве или очертаниях.

Организм реагирует на появление чужой макромолекулы (или организма — комбинации макромолекул) производством антител, имеющих такую форму

и такой электрический заряд, чтобы они физически связывались с антигенами пришельца. Это связывание антител с антигенами, их физическое соединение друг с другом — основной прием, посредством которого организм нейтрализует пришельцев. Оно преследует четыре основные цели.

1. Антитела агглютинируют антигены. Это значит, что антитело собирает множество вторгшихся организмов в сгустки, так что они уже не могут распространяться по организму и размножаться. Антитело способно это сделать, ибо обладает цепеобразной формой по меньшей мере с двумя «центрами соединения» на каждой цепи; иногда имеется до десяти таких «центров соединения», связанных друг с другом. Их устройство соответствует особенностям данного антигена.

2. При вторжении бактерий так называемого «грам-отрицательного» типа связывание антитела с вторгшимся организмом позволяет одному из компонентов крови, именуемому комплементом (это вещество состоит из девяти частей), пробить отверстие в клеточной оболочке этого организма и таким образом уничтожить его. (Этот процесс называется «лизисом», то есть растворением.)

3. Соединяясь с антигеном, антитело облегчает поглощение вторгшихся организмов фагоцитами. Каким образом это достигается, неизвестно, но предполагают, что поверхность вторгшегося организма делается более «притягательной» и «приятной» для фагоцитов. Судя по всему, присутствие антитела ускоряет процесс фагоцитоза (поедания); он идет еще быстрее при наличии первых четырех частей комплемента.

4. Взаимодействуя с неклеточными «захватчиками», такими, как вирусы, токсины (яды) или ферменты, которые вырабатываются вторгшимися организмами, связывающее антитело, по-видимому, буквально нейтрализует их или нарушает их деятельность, физически покрывая активные участки. Так, считают, что у некоторых вирусов имеются торчащие «шипы» для разрыва стенок тех клеток организма, в которые они пытаются проникнуть. На фотографиях, сделанных под электронным микроскопом, иногда ясно видно, как антитела связываются с этими шипами и,

очевидно, не позволяют им проткнуть клеточные стенки.

Таковы способы действия антител. В принципе для каждого данного типа вторгающихся организмов вырабатываются специфические антитела, однако на практике все обстоит сложнее, ибо случаются и «перекрестные реакции». Одна из причин этого заключается в следующем: вторгающийся организм вполне может иметь более одной «антигенной детерминанты». Очевидно, поверхности клеток различных типов бактерий в общих чертах сходны. На них могут быть очень похожие, практически идентичные выступы и выемки. Это позволяет антителу против бактерии одного типа связываться с бактерией другого типа, несмотря на то что соответствие в центре соединения далеко не полное. Аналогично антитела двух различных типов вполне могут связываться с одним и тем же вторгшимся организмом. Для количественной характеристики скорости, частоты и эффективности связывания антител и антигенов иммунологи пользуются понятиями «аффинитет» (сродство) и «жадность». Эти термины широко применяются при обсуждении и толковании экспериментальных результатов, но подобные тонкости никак не затрагивают основополагающих понятий.

О существовании антител было известно давно. Еще на заре иммунологии, когда эта наука занималась главным образом изготовлением вакцин против инфекционных заболеваний, антитела удавалось обнаружить и даже, в известном смысле, увидеть, смешивая иммунную сыворотку крови¹ с микроорганизмами — возбудителями заболевания; при этом сгустки бактерий, агглютинированных антителами, выпадали в осадок.

Кровь — сложная жидкость: в ней содержатся не только красные и белые клетки, гемоглобин — переносчик кислорода, гормоны и ферменты с их бесчисленными функциями, но и антитела. Много лет назад

¹ Сыворотка — светло-желтая полупрозрачная жидкость, которая остается после освобождения крови от фибрина и форменных элементов и в которой содержатся циркулирующие антитела; сыворотку, содержащую, скажем, антитела против бацилл дифтерии, называют для краткости дифтерийной антисывороткой.

был распознан ряд компонентов крови, называемых глобулинами. Позднее их подразделили на три типа: альфа-, бета- и гамма-глобулины в зависимости от скорости их распространения на листе бумаги, к которому подведен электрический потенциал. Но только в 1939 году было доказано, что деятельность антител связана с гамма-глобулинами. Из исторической путаницы возникла путаница названий. Слова «антитело» и «гамма-глобулин» относятся к одним и тем же веществам; вот почему теперь они называются иммуноглобулинами.

К настоящему времени открыто не менее пяти типов иммуноглобулинов; теоретически возможно существование и шестого типа. Обычный иммуноглобулин, самый распространенный и легкий по весу, тот, который мы, как правило, подразумеваем, говоря об антителах, это IgG, что означает «иммуноглобулин G». Иммуноглобулин A, IgA, несколько тяжелее, чем IgG; он секретируется организмом для борьбы с простудой и возбудителями гриппа в слизистой оболочке носа и дыхательных путей. У всех млекопитающих он передается от матерей к детям с грудным молоком.

Представляется заманчивым рассматривать самый крупный и тяжелый из иммуноглобулинов, IgM, просто как пять соединенных вместе молекул IgG. На фотографиях, сделанных под электронным микроскопом, он именно так и выглядит, однако последние химические исследования свидетельствуют о том, что, хотя этот иммуноглобулин и состоит в основном из пяти крупных, соединенных вместе тел, существует очевидная разница между компонентами молекул IgM и IgG. Для IgM характерно, что он является первым антителом, вырабатываемым против чужеродного организма; он играет роль ударных сил обороны, а точнее, роль лидера контратаки. На смену IgM приходит IgG, который становится самым распространенным антителом против специфической антигенной угрозы.

Роль иммуноглобулина IgE была выяснена совсем недавно. Это антитело действует при аллергиях. IgD до сих пор представляет собой загадку. Он имеет явные отличия от других иммуноглобулинов, но никогда не присутствует в больших количествах; никто не знает, какова его функция. Есть также намеки на

существование иммуноглобулина IgX, но ученые пока не сумели это доказать.

Читая об иммуноглобулинах в современном учебнике, вы непременно столкнетесь с термином «гетерогенные». Это значит, что наблюдаются почти все мыслимые вариации и исключения из правил. Вполне логично, что вариации являются главным признаком иммуноглобулина, коль скоро ему надо быть готовым к встрече с любой разновидностью вторгшихся

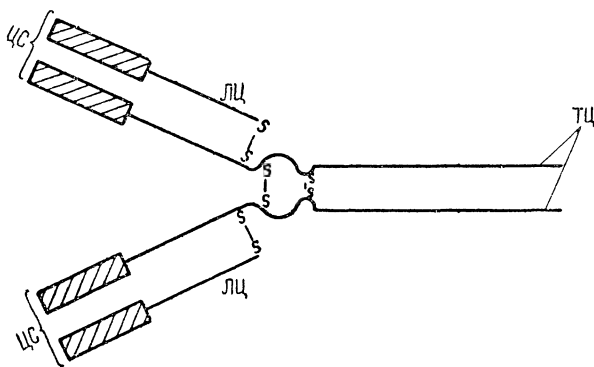


Рис. 1.

антигенов. Кстати, сами антитела могут рассматриваться как антигены, так что можно приготовить анти-иммуноглобулиновые антитела, специфические по отношению к определенному классу антител, скажем анти-IgM, но не специфические по отношению к центру соединения этих антител.

Как сейчас полагают, иммуноглобулин IgG состоит в основном из двух идентичных, связанных друг с другом частей, причем каждая из них имеет по одному центру соединения (ЦС), где и происходит связывание с антигеном. Каждая из двух равных частей содержит один ряд субъединиц, называемый «тяжелой цепью» (ТЦ), и другой, именуемый «легкой цепью» (ЛЦ). Тяжелые цепи, проходящие по всей длине обеих частей, ответственны за форму центров связывания антитела. Длина легких цепей равна лишь части длины каждой из тяжелых цепей. Точно не известно, принимают ли легкие цепи какое-либо участие в фор-

мировании центров соединения, но сульфидные связи двух половин (химические связи между соответствующими атомами серы в обеих цепях) скрепляют между собой именно легкие цепи¹.

Любопытно проследить за тем, как пришли иммунологи к этому выводу — приводимый пример превосходно иллюстрирует методы их работы. Используя высокоактивный фермент папаин, ученые выяснили, что как у кролика, так и у человека IgG можно расщепить на три равные части. Эти три фрагмента затем подвергали сепарации методом хроматографии, при котором сложная смесь просачивается от верхнего края поглотителя, например бумаги, к нижнему. (Различные скорости просачивания составных частей смеси через поглотитель позволяют их разделить.)

Выяснилось, что два из трех фрагментов, по существу, идентичны. Заставляя их связываться с организмом, против которого готовился исходный IgG, ученые доказали, что у каждого из них есть центр соединения. Третий фрагмент не проявлял активности в качестве антитела, а, кроме того, мог кристаллизоваться. Но когда два различных фрагмента вводили кроликам, у животных вырабатывались два различных типа антител — иными словами, и в качестве антигенов эти фрагменты были различны.

Если же IgG сначала обработать другим ферментом, пепсином (пищеварительный фермент, находящийся в желудке), то третий фрагмент, который в предыдущей серии опытов кристаллизовался, почти полностью переваривается. При обработке остатка папаином вновь получают две части, каждая из которых имеет по одному центру соединения и обладает несколько большим весом, чем фрагменты в первой серии опытов.

При этом способе расщепления крупных молекул используется более тонкий химический метод воздействия именно на сульфидные связи. Обработанный этим способом IgG кроликов распадается на два различных ряда фрагментов — тяжелых и легких, то есть

¹ Автор ошибается. Сульфидные мостики (S — S) связывают между собой тяжелые цепи, а также легкие цепи с тяжелыми. — *Прим. ред.*

на тяжелые и легкие цепи. Кроме того, вес двух тяжелых и двух легких фрагментов в совокупности равен весу одной молекулы IgG. Это позволило исследователям предположить, что ее структуру составляют четыре цепи — две легкие и две тяжелые, разделяясь на две одинаковые, по существу, части. Каждая из них имеет по одной легкой и одной тяжелой цепи, причем обе части скреплены друг с другом сульфидными мостиками.

Затем ученые сделали следующий шаг: они ввели козам два фрагмента, содержащих антитела, а также кристаллизующийся фрагмент, которые были получены в результате ферментативного расщепления IgG. Как и в случае с кроликами, у коз вырабатывалось два типа антител, что практически означает две различные антисыворотки. При расщеплении IgG того же типа на тяжелые и легкие цепи, которые затем реагировали с двумя разновидностями антисывороток, тяжелые цепи взаимодействовали с обеими, а легкие — только с антисывороткой против фрагментов, содержащих центры соединения. Значит, в кристаллизующемся фрагменте, полученном при ферментативном расщеплении, легкой цепи не было.

Дальнейшие эксперименты показали, что как IgA, так и IgM имеют в своей структуре тяжелые и легкие цепи, причем тяжелые отвечают за формирование центров соединения. Роль легкой цепи, по-видимому, заключается в том, что она придает тяжелой цепи наиболее целесообразную форму, предохраняет ее от «закручивания» и кристаллизации и тем самым поддерживает ее растворимость в крови.

Важность метода, доказывающего существование антител, а затем и специфических антител, трудно переоценить. Это одно из крупнейших достижений иммунологии. Метод одновременно используется для иммунизации людей и животных против инфекционных болезней. Уже подчеркивалось, но, пожалуй, стоит повторить еще раз, что научное доказательство антител или какой-то другой субстанции, действующей так, как, по нашим понятиям, должны действовать антитела, чрезвычайно важно для нашей собственной иммунизации против опасных заболеваний. Однако для лабораторных целей этот метод слишком груб да

и дорог. Вот почему исследователям важно найти лабораторный метод, подтверждающий наличие антител.

В настоящее время известно несколько таких методов, причем в каждом используются те или иные свойства различных типов антител.

Ученые полагают, что одной из главных функций антител является «склеивание» вторгшихся организмов. Это склеивание, или, говоря научным языком, агглютинация, позволяет также наблюдать присутствие антител в лабораторных условиях. Если сыворотку, содержащую специфические антитела, добавить к суспензии бактерий, то можно наблюдать образование сгустков клеток, притягиваемых друг к другу антителами. Обычно это явление удается видеть невооруженным глазом, хотя иногда ученые пользуются микроскопом или лупой. Агглютинация — один из классических методов выявления антител.

Однако в этом процессе могут участвовать только целые клетки, а потому агглютинация применима лишь для изучения бактериальных заболеваний и других расстройств, вызываемых такими клеточными организмами, как дрожжи и грибки. С ее помощью можно от болезней перейти к изучению клеток организма, в частности клеток крови. Действительно, агглютинация красных клеток антителами стала стандартным методом тестирования и исследования групп крови. Если ввести красные клетки крови человека, например, кролику или морской свинке, то у животного начнут вырабатываться антитела против данного типа донорских клеток: А, В, или О и т. д. Антисыворотку от морской свинки можно использовать для того, чтобы определить, относится ли кровь других людей к той же группе или нет. Этот метод лежит в основе определения групп крови с клиническими целями: после того как выясняется группа крови добровольных доноров, ее сравнивают с кровью раненых, больных и т. п.¹

Метод агглютинации нашел применение и в других областях науки, в частности судебной медицине и криминалистике: агглютинация в присутствии

¹ Автор ошибается. Группы крови определяют с помощью сывороток человека, а не кролика. — *Прим. ред.*

антител позволяет определить, принадлежит ли кровь человеку или животному. С помощью этого метода можно установить степень эволюционного родства между различными видами животных, поскольку антитела против клеток красной крови у одних видов вызовут выраженную агглютинацию клеток крови у родственных видов и меньшую — у менее родственных видов.

В реакции агглютинации возможна количественная оценка антител и антигена. Для этого пользуются рядом пробирок, в которые помещают различное количество антигена: культура бактерий равномерно разводится в питательной среде таким образом, чтобы в первой пробирке концентрация была 1:10, во второй — 1:20, в третьей — 1:40 и т. д. Затем в каждую пробирку закапывают пипеткой совершенно равные объемы сыворотки. Пробирка, в которой агглютинация еще видна невооруженным глазом, принимается за точку отсчета: полагают, что этот объем содержит «единицу» антител или антигена. Описанный процесс может проводиться иначе, с различными разведениями сыворотки при равных количествах бактериальной культуры, то есть с равномерно убывающей концентрацией антител при равных объемах антигена.

Изучая вирус гриппа в 30—40-х годах, иммунологи сделали неожиданное побочное открытие. Оказалось, что этот вирус способен агглютинировать клетки красной крови примерно так же, как это делают антитела с клетками вообще. Благодаря этому открытию ученые получили метод, позволяющий тестировать наличие вирусов гриппа с последующей количественной оценкой, а также выявлять присутствие антител против вирусов гриппа, ибо, связываясь с частицами вирусов, антитела лишают их возможности агглютинировать красные клетки. При этом происходит любопытная перестановка: тестом для выявления и количественной оценки антител служит предупреждение «гемагглютинации», то есть образования сгустков клеток красной крови. Потом было доказано, что и другие представители того же семейства вирусов гриппа, миксовирусы, также способны вызывать гемагглютинацию. Метод оказалось возможным применять и для изучения вируса свинки, а также

вируса — возбудителя пьюкаслской болезни у цыплят. (Ныне к списку вирусов, способных вызывать гемагглютинацию, следует добавить многие другие вирусы.)

Еще на заре иммунологии было очевидно, что простым тестом на наличие антител может служить культивирование бактерий в лабораторной стеклянной чашке, где имеется слой питательного вещества. При добавлении капель сыворотки, в которой предположительно содержатся специфические антитела против данных бактерий, на чашке образуются заметные участки, где бактерии уничтожены антителами. Эта методика очень проста. Участки, о которых идет речь, выглядят как пятнышки или кружочки, по цвету отличающиеся от остальной поверхности и тем самым ясно показывающие, где именно погибли бактерии. Однако иммунологи лишены возможности доказать, что бактерии убиты именно антителами, содержащимися в сыворотке, а не каким-то другим веществом, пока еще не известным науке. Вспомним знаменитую историю открытия пенициллина, когда Флеминг заметил на лабораторных культурах бактерий пятнышки, вызванные случайным, посторонним организмом. И все-таки, невзирая на указанный недостаток, стеклянная чашка, содержащая слой питательной среды (обычно желеобразный агар с добавлением сахара), — важнейшая, неотъемлемая часть иммунологической техники.

В тех случаях, когда антиген не является частью целой клетки, то есть когда в качестве антигена выступает вирус или одна из крупных биомолекул, например белок, при связывании антител с антигенами образуются мелкие твердые частицы, которые переходят из раствора в сыворотку. Они видны невооруженным глазом, по крайней мере в массе, хотя каждую отдельную частицу антиген — антитело едва удастся разглядеть под электронным микроскопом. Комбинация антиген — антитело осаждается точно так же, как при некоторых химических реакциях, когда образуется видимый осадок. Если наполнить нижнюю часть пробирки антисывороткой, а сверху аккуратно прилить раствор, содержащий антиген, то на границе двух жидкостей образуется белый диск «осадка».

В пробирке появится видимая белая полоса, которая доказывает присутствие антител, специфических для данного антигена. Существует более сложный вариант этого теста: в этом случае антисыворотку смешивают с агаром или помещают столбик агара над антисывороткой, находящейся на дне пробирки. Затем, когда сверху на агаровый столбик приливается антигенный раствор, в агаре, в месте встречи антител и антигенов, которые распространяются сквозь агар навстречу друг другу, образуется осадок (называемый «осадочной полосой»). В экспериментах такого рода распространение антител и антигенов, их взаимодействие и осаждение наблюдаются лишь в одном направлении, по вертикали; они позволяют только заключить, что специфические для данного антигена антитела действительно присутствуют.

Более интересные результаты можно получить, наблюдая диффузию и осаждение в двух измерениях. Для этого дно традиционной стеклянной чашки покрывают тонким слоем агара, после чего проделывают в нем три небольших круглых отверстия, или «колодца». В один «колодец» помещают каплю антисыворотки, в другой — антиген. Антитела и антигены распространяются из «колодцев» сквозь агар; в какой-то точке они встречаются, соединяются и образуют осадок. И в этом случае на более темном агаре ясно виден белый осадок. Поскольку антитела и антигены распространяются из своих «колодцев» одинаково во всех направлениях, они встречаются и образуют белый осадок вдоль всей линии, проходящей примерно на полпути между двумя «колодцами». Этим доказывается присутствие антител, специфических для антигена.

Но мы пока ничего не сказали о третьем колодце. Если в начале опыта поместить в него неизвестный антиген, то можно наблюдать любопытные явления. Появление одной непрерывной белой линии осадка — кривой, напоминающей дугу окружности с центром в «колодце», где находится антисыворотка, — свидетельствует о том, что во втором и третьем «колодцах» антигены идентичны, поскольку оба одинаково реагируют с высокоспецифичными антителами антисыворотки.

Но бывает, что от основной непрерывной линии отходят ответвления или «отростки» белого осадка. Это указывает на то, что, хотя в обоих «колодцах» антигены идентичны и реагируют с одним из компонентов антисыворотки вдоль непрерывной линии, в них, видимо, имеется какая-то другая составная часть, перекрестно реагирующая с данным типом антител или с другими антителами, которые содержатся в антисыворотке.

Такая методика тестирования ценна не только для иммунологов; она может также найти применение и в других областях науки, когда требуется весьма точно выявить присутствие (или отсутствие) биологических веществ. Ее, в частности, используют для решения вопроса о том, страдает ли пациент данным инфекционным заболеванием, скажем оспой. Процедура сводится к следующему. В один «колодец» помещают некоторое количество вирусов оспы, в другой — противоспennую антисыворотку, а в третий — образец крови пациента, который предположительно заразился оспой. Образование непрерывной линии осадка говорит о том, что в крови подозреваемого имеются вирусы оспы. Вообще-то говоря, в клинической практике, при борьбе с вспышкой оспы применяется более сложная методика, но принцип остается неизменным; это позволяет с большой надежностью распознавать случаи оспы задолго до появления клинических симптомов.

Для успешного решения многих исследовательских проблем диффузионный метод усовершенствован. Примером такой сверхтонкой методики может служить иммуноэлектрофорез. Вместо круглой стеклянной чашки берется прямоугольная, ее дно покрывают слоем агара, ближе к одному из концов в агаре проделывают небольшой «колодец» для сыворотки. Затем через агар пропускают электрический ток. Различные компоненты сыворотки распространяются по чашке с неодинаковой скоростью в соответствии с электрическим потенциалом тех или иных видов молекул; каждый из них занимает несколько различное положение.

На следующем этапе экспериментатор проделывает вдоль чашки канавку в агаре, в которую наливает,

допустим, кроличью антисыворотку против всей человеческой сыворотки, помещенной в первый «колодец». Поскольку различные компоненты исследуемой смеси реагируют с множеством отличных друг от друга антигенов в антисыворотке, в самых разных местах на чашке образуется ряд изогнутых белых линий осадка.

Описываемая техника также применялась во многих исследованиях, выходящих за рамки иммунологии. С ее помощью, например, удалось установить, что в обычной сыворотке крови человека содержится более тридцати различных веществ, отличающихся друг от друга в антигенном отношении. Этот метод четко выявляет разновидности глобулинов — альфа, бета и гамма — и позволяет уловить различие между типами гамма-глобулинов, поскольку IgA, IgG и IgM образуют несовпадающие линии.

Иммуноглобулины — это белки; следовательно, они относятся к классу молекул, весьма обычных для живого организма. Белки представляют собой длинные молекулы, состоящие из цепочек субъединиц, называемых аминокислотами. Существует всего двадцать аминокислот. Сцепление аминокислот для образования белков — главная «производственная» задача живой клетки. Операция эта выполняется по «инструкциям» нуклеиновых кислот из хромосом, причем порядок аминокислот определяется порядком субъединиц нуклеиновых кислот. Сам процесс соединения аминокислот осуществляется маленькими частицами, рибосомами, которые часто связаны между собой и образуют полирибосомы.

Не вызывает сомнения тот факт, что антитела первоначально вырабатываются в плазматических клетках, которые находятся, в частности, в таких лимфатических тканях, как селезенка, костный мозг и лимфатические узлы. Очевидно, эти плазматические клетки, расположенные главным образом в медуллярном слое лимфатических узлов, специально приспособлены для того, чтобы вырабатывать большое количество белков. «Производственный участок», цитоплазма, необычайно велик. В нем много мембран, называемых эндоплазматическим ретикулумом, а под электронным микроскопом видны скопления рибосом и полирибосом. Действительно, вся клетка как бы специаль-

но создана для быстрого серийного производства белков. Взяв антитела IgG от одного животного и введя их другому, можно доказать, что вырабатываемые этой клеткой белки являются антителами. Второе животное, естественно, производит антитела против чужеродного белка в виде антисыворотки против антител первого животного. Антитела второго животного можно окрасить флуоресцирующим веществом, которое будет ярко светиться в ультрафиолетовых лучах. Окрашенная антисыворотка вводится затем в ткани первого животного, чьи антитела, разумеется, тут же связываются с ней. Следовательно, везде, где под флуоресцентным микроскопом видно свечение, антисыворотка второго животного соединяется с антителами первого. Этот способ позволяет ясно показать, где у первого животного наибольшее количество антител (в лимфатических тканях, особенно в цитоплазме плазматических клеток в лимфатических узлах). Более того, с его помощью можно доказать, что плазматические клетки активнее вырабатывают антитела, если животное недавно было стимулировано введением другого антигена.

Но откуда берутся плазматические клетки? И как они узнают, какие антитела следует производить в данный момент? Это ключевые вопросы современной иммунологии. На первый из них чаще всего отвечают, что плазматические клетки развиваются из лимфоцитов, которые также дают основную информацию о том, какие антитела вырабатывать. Тем самым второй вопрос относится к клеточному механизму и подводит нас к рассказу о лимфоцитах.

Лимфоциты

Лимфоцитами называют клетки белой крови, находящиеся главным образом в лимфатических тканях, а также во многих других частях организма. Они бывают разных размеров: малые, большие и средние, но подавляющее большинство — 95% — составляют малые лимфоциты. Поскольку никто точно не знает, какова функция больших лимфоцитов, и поскольку они могут быть всего лишь увеличенным вариантом малых лимфоцитов, способным к обратному

превращению, мы остановимся исключительно на малых. В организме их обычно насчитывается целый триллион, а между тем еще лет десять назад никто не знал, какова может быть их функция.

Но за последнее десятилетие лимфоциты стали центром внимания иммунологов. Лимфоцит — это та самая «иммунологически компетентная» клетка, функция которой — организовывать иммунную реакцию, систему самозащиты. Малый лимфоцит заключает в себе способность не только распознавать «несвое», но и начинать его уничтожение. Именно он является носителем иммунологической памяти — готовности предпринять молниеносную контратаку против любого ранее встреченного антигена. Наконец, малые лимфоциты обеспечивают характерную для иммунной реакции специфичность, способность по-разному реагировать на тот или иной антиген, так что каждая реакция специфична для определенного антигена, вторгающегося в данный конкретный момент.

Малые лимфоциты образуются из стволовых клеток костного мозга. Покинув костный мозг, они распространяются по всему организму. Их можно обнаружить в крови и лимфатической системе, особенно в селезенке и лимфатических узлах, а также в легких и большинстве других органов. Лимфоциты представляют собой очень маленькие клетки, состоящие почти что из одного ядра (где в виде хромосом находятся нуклеиновые кислоты), окруженного кое-каким «производственным оборудованием», характерным для многих клеток. Однако количество их столь велико, что в совокупности они составляют около 1% веса тела.

К настоящему времени установлено, что существуют две отдельные популяции лимфоцитов. Одна из них сравнительно недолговечна. Эти лимфоциты в качестве индивидуальных клеток живут всего несколько дней, а затем размножаются, производя идентичные дочерние клетки. В другую популяцию входят клетки, живущие удивительно долго: их индивидуальное существование может продолжаться по меньшей мере десять, а возможно, и двадцать лет. Эти-то долговечные клетки в основном и циркулируют по организму, достигая через кровоток самых от-

даленных периферических районов, а затем возвращаясь в лимфатическую систему, чтобы вновь отправиться в путешествие.

Популяции отличаются друг от друга не только временем жизни: все лимфоциты-долгожители прошли через тимус или возникли в нем. Как уже говорилось выше, лимфоциты происходят из стволовых клеток костного мозга. Стволовая клетка делится на две идентичные дочерние клетки, из которых по меньшей мере одна уходит в организм как малый лимфоцит. Затем она направляется либо в тимус, либо прямо в лимфатическую систему и в конечном счете попадает в один из лимфатических узлов. Там она присоединяется к таким же клеткам, сосредоточенным в определенных районах. Главная задача лимфоцитов, не прошедших через тимус, состоит в том, чтобы при стимуляции антигеном развиваться в плазматические клетки, которые производят антитела.

Те лимфоциты, которые направились в тимус или развились в тимусе из стволовых клеток, проделавших тот же путь, быстро размножаются в нем (часто их называют тимоцитами). Большая часть внутреннего пространства тимуса (правда, у взрослых людей этот орган невелик) состоит из маленьких, тесно прилегающих друг к другу лимфоцитов, подавляющее большинство которых никогда не покидает тимуса; они просто в нем умирают, а их останки, по-видимому, вновь используются для дальнейшего производства лимфоцитов. Но небольшое их количество уходит. Это так называемые долговечные лимфоциты, вновь и вновь циркулирующие по организму. Когда они не циркулируют, они почти все собираются в лимфатических узлах и селезенке. В лимфатических узлах тимус-зависимые лимфоциты сосредотачиваются отдельно от недолговечных лимфоцитов в «областях, зависящих от тимуса».

Долговечные, или тимус-зависимые, лимфоциты выполняют несколько задач. Во-первых, бесспорно, они являются носителями иммунологической памяти. Во-вторых, они вступают в иммунные реакции клеточного типа: реакции отторжения трансплантатов и те самые реакции «отсроченной гиперчувствительности», к которым относятся некоторые аллергии. Как именно

они действуют при отторжении, неясно, но в отторгаемых органах обычно присутствуют пришедшие сюда массы лимфоцитов хозяина.

Не исключено, хотя окончательно не доказано, что внутри лимфатических узлов тимус-зависимые лимфоциты (или Т-лимфоциты, как их еще называют) каким-то образом сотрудничают с недолговечными лимфоцитами (называемыми В-лимфоцитами), когда их деятельность стимулируется антигеном. Судя по всему, долговечные лимфоциты — возможно, в сочетании с фагоцитами — «преподносят» антиген в таком виде, что это стимулирует недолговечные лимфоциты к превращению сперва в большие лимфоциты, а затем в плазматические клетки, которые производят антитела против данного антигена.

Можно с уверенностью сказать, что после встречи с антигеном долговечные лимфоциты вырабатывают определенный фактор (его называют гуморальным фактором), который уменьшает подвижность фагоцитов и особенно макрофагов. В результате вторгшиеся антигены, по-видимому, концентрируются в лимфатической системе и лимфатических узлах, где на них обрушивается вся мощь иммунной защиты. Не исключено также, что долговечные лимфоциты вырабатывают некое вещество, создающее особое состояние тканей в месте вторжения. Они, возможно, увеличивают проницаемость стенок кровеносных капилляров, что усиливает движение защитных клеток к месту вторжения. Предполагается, что в ходе этой операции вырабатывается особый, лишь недавно распознанный тип гамма-глобулина IgE, в частности при воспалениях, типичных для аллергии.

В совокупности все сказанное подтверждает исходное положение о том, что лимфоцит является иммунокомпетентной клеткой; именно лимфоциты отвечают за специфическую защиту организма против любого данного агрессора. Но мы до сих пор не ответили на следующие вопросы: как организм опознает пришельца? Как лимфоциты справляются с различными типами захватчиков? Прежде чем познакомить читателя с некоторыми ответами иммунологов на этот счет, вспомним, как была открыта ведущая роль лимфоцитов.

В конце 50-х годов еще никто не знал, какую роль играют в организме малые лимфоциты. Но в 1957—1959 годах Джеймс Гоуэнс (Оксфорд) разработал метод, который открыл хотя бы возможность изучения их деятельности. Он ввел канюли (пластмассовые трубочки) в грудной лимфатический проток нескольких крыс так, что содержимое протока постоянно дренировалось (грудной проток — один из главных каналов лимфатической системы). В дренируемой лимфе оказались и малые, и средние, и большие лимфоциты. Жидкую лимфу вновь ввели животным, а клетки отделили и сохранили для изучения. Выяснилось, что в первые дни после дренажа у крыс вырабатывается до 100 миллионов лимфоцитов в день, причем 95% составляют малые лимфоциты. Количество циркулирующих лимфоцитов у крыс заметно снизилось лишь через несколько дней, но оставалась еще огромная популяция лимфоцитов, причем все они, по-видимому, были надежно связаны с теми тканями, в которых пребывали. Лимфоцитов было намного меньше только в некоторых областях лимфатических узлов, в тех, которые мы теперь называем «зависающими от тимуса». При перекрытии дренажного канала на восстановление нормального количества циркулирующих малых лимфоцитов уходило несколько недель. Если взятые от крысы лимфоциты получали радиоактивную метку или если животному вводились меченые малые лимфоциты от другой крысы той же линии, нетрудно было убедиться, что циркулирующие малые лимфоциты могут переходить из кровотока в лимфатическую систему и обратно. Не оставалось сомнений, что их основная задача состоит в том, чтобы просто вновь и вновь циркулировать по организму, и что живут они очень долго, не меньше десяти лет. Так выяснилось, что существуют две популяции лимфоцитов: одни — циркулирующие, другие — «оседлые», но ученые по-прежнему не знали, каковы их функции.

Впервые завеса приоткрылась благодаря развитию ранних работ Медавара по толерантности. Его бывшие сотрудники Биллингэм и Брент рассматривали систему, известную как реакция «трансплантат против хозяина»; в ходе этой реакции трансплантат отторгает новый организм (а не наоборот), вызывая

его истощение. Они обратили внимание на то, что лимфоциты трансплантата вторгаются в организм хозяина.

Пользуясь результатами их исследований, Гоуэнс выбрал очень чистую линию крыс, настолько инбредных, что все они были, по существу, идентичными близнецами и могли свободно обмениваться трансплантатами; назовем их крысами А/А. В результате скрещивания он получил линию крыс А/В. Эти гибридные крысы могли принять трансплантаты от крыс А/А, поскольку антигены А были для них своими; однако родители не могли принять трансплантаты от детей, так как антигены В были для них чужими. Гоуэнс доказал прежде всего, что введение малых лимфоцитов, полученных дренированием грудного протока от гибридных крыс А/В, вызывает реакцию «трансплантат против хозяина» у родителей из линии А/А, но не наоборот¹. Затем он сделал некоторых новорожденных крыс А/А толерантными к гибридной ткани (тем же способом, что и Медавар), введя им клетки костного мозга от гибридных крыс, после чего пересадил ткань от последних к первым. Лимфоциты из грудного протока этих толерантных крыс уже не вызывали реакции «трансплантат против хозяина» у гибридных доноров тканей; иными словами, они стали носителями «толерантности», тогда как в первых опытах они были носителями «нетолерантности» и вызывали указанную реакцию.

Для полной уверенности Гоуэнс в дальнейшем ввел лимфоциты от нетолерантных животных А/А толерантным, у которых прижились трансплантаты от гибридов: эти трансплантаты были отторгнуты. Более того, с помощью метода дренирования грудного протока он доказал, что это исчезновение толерантности зависит не от наличия больших лимфоцитов, а лишь от присутствия соответствующего количества малых лимфоцитов.

Однако этим было доказано только то, что лимфоциты отвечают за «клеточные» иммунные реакции, то

¹ Автор ошибается. Реакцию «трансплантат против хозяина» вызывают клетки родительского генотипа (А/А) при введении гибридным (А/В) реципиентам. — *Прим. ред.*

есть за отторжение трансплантатов и аллергию, или гиперчувствительность. Потребовались дополнительные опыты, чтобы доказать, что малые лимфоциты циркулирующего типа являются также клетками «памяти». Эти опыты были проведены в последние годы под руководством того же Гоуэнса примерно теми же методами и с такими же результатами. Поначалу казалось сомнительным, что лимфоциты сами по себе отвечают за те иммунные реакции, которые требуют производства антител, так как при постоянном дренаже грудного протока активность антител понижалась очень незначительно. Тогда ряду крыс, не подвергавшихся дренированию, была сделана инъекция бактериофага (вируса, поражающего обычные бактерии кишечника). Животные реагировали как всегда: у них сравнительно медленно вырабатывались антитела, которые в конце концов уничтожали агрессора. Со временем содержание данных антител в кровотоке постепенно упало. Примерно через год крыс вновь испытали тем же антигеном; как и положено при второй встрече, у них быстро выработались в больших количествах необходимые антитела, вступившие в борьбу с пришельцем. Но у некоторых из крыс циркулирующие лимфоциты были предварительно дренированы через грудной проток. Их ввели крысам, которые с данным антигеном не встречались, но получили дозу рентгеновского облучения, достаточно большую, чтобы были разрушены все лимфоциты их собственного организма. Потом облученным крысам ввели антиген — бактериофаг. В результате наблюдалось столь же быстрое производство антител, как и у самих доноров. Подтвердилось, что, находясь в организме крыс, лишенных собственных лимфоцитов, лимфоциты донора сохраняют «память» об антигене.

Подобным же образом лимфоциты от крыс, иммунизированных столбнячным анатоксином, вводились мышам, получившим смертельную дозу облучения, но еще способным прожить примерно неделю. Дренированные лимфоциты очень короткое время выдерживались в пробирках со столбнячным анатоксином, но перед введением мышам были тщательно отмыты. После инъекции лимфоцитов от крыс мышам, у которых собственные лимфоциты были разрушены, вводили

столбнячный анатоксин, в данном случае служивший антигеном. Через несколько дней оказывалось, что селезенка мышей заполнена плазматическими клетками явно *крысиного* происхождения, которые активно вырабатывали антитела против столбнячного анатоксина.

Это, естественно, не полный перечень опытов, проводившихся в последние десять лет для доказательства того, что лимфоцит является иммунокомпетентной

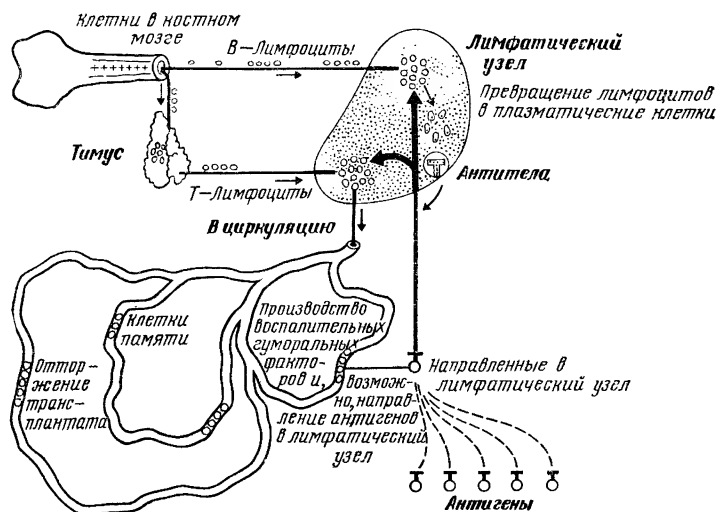


Рис. 2.

клеткой. Мы привели описание ключевых тестов, с помощью которых ученые выясняли роль и поведение двух популяций лимфоцитов.

Совсем недавно было сделано еще одно весьма важное открытие, касающееся этих популяций. Хотя «двухсистемная» природа иммунного механизма была установлена Робертом Гудом и другими исследователями несколько лет назад, с уверенностью нельзя было утверждать о существовании двух совершенно различных популяций лимфоцитов. В частности, не был решен практический вопрос о принадлежности каждого данного лимфоцита к той или иной популяции. Теперь же на самих лимфоцитах были обнаружены не-

одинаковые антигены. У тимус-зависимых лимфоцитов имеется свой собственный тип антигена, «тета». В декабре 1970 года Митчисон и его коллеги объявили об открытии антигена, свойственного В-лимфоцитам, по крайней мере у мышей.

Метод, позволивший решить эту проблему, весьма перспективен. Поскольку два рода лимфоцитов имеют различные антигены, можно приготовить специфические антисыворотки против каждой популяции. После устранения одной из них деятельность другой можно наблюдать детальнее; в частности, наблюдая, чего *не* происходит при удалении одной из популяций, можно получить сведения о взаимодействии популяций при иммунных реакциях.

В августе 1970 года группа иммунологов под руководством Эдварда Бойза из Института онкологических исследований Слоуна — Кеттеринга в Нью-Йорке объявила о параллельном открытии. Ученые установили, что клетки кожи (по крайней мере у мышей, хотя вряд ли это свойство ограничивается одним видом) имеют собственные антигены, присущие, по видимому, только клеткам кожи и отсутствующие на других клетках той же особи, если последние выполняют иные функции. Точнее говоря, они показали, что антигены клеток кожи отличаются от антигенов клеток костного мозга и лимфатических узлов той же особи.

Для доказательства Бойз и его коллеги воспользовались принципами и приемами, сходными с теми, что применяла группа Медавара, утвердившая науку о самости: они вырабатывали искусственную толерантность и оценивали ее последствия, наблюдая за скоростью отторжения кожных трансплантатов. Как оказалось, животные с наведенной толерантностью к клеткам крови, костного мозга и селезенки от других особей по-прежнему могут отторгать кожные трансплантаты от тех же доноров. Следовательно, клетки кожи имеют распознаваемые новым организмом антигены, отсутствующие на клетках, по отношению к которым организм выработал толерантность.

Перспективное значение этого открытия и связанной с ним методики лежит в сфере не столько иммунологии, сколько биологии клетки, решающей

важнейшую проблему дифференциации клеток в любом развивающемся организме. Это одна из основополагающих тем всей современной биологии: все начинается с одной, затем двух и четырех идентичных клеток, образующихся при слиянии мужского семени с женской яйцеклеткой; вопрос заключается в том, как клеточное потомство дифференцируется на клетки печени, головного мозга, мышц, нервов и т. д. Сам Бойз в публикации по поводу своего открытия пишет: «Одно из важных последствий обнаружения этих антигенных систем состоит в том, что они, быть может, помогут объяснить, каким образом клетки распознают друг друга и объединяются в определенные биологические структуры»¹. Открытие тета-антигена на тимус-зависимых лимфоцитах также может прояснить роль тимуса, ибо, как полагают, именно его деятельности обязаны внешние проявления внутренней генетической структуры.

Не беремся предсказывать, к чему приведут эти иммунологические по своей сути открытия в области биологии клетки. На наш взгляд, они послужат хорошим примером непредсказуемости результатов применения методов одной научной дисциплины в сфере другой.

Реакция на антиген

В иммунологии (как, впрочем, и в большинстве других наук) ответы на вопросы порождают другую, еще более интересную серию вопросов. Какова природа иммунологической памяти? Как лимфоциты готовят антитела для всех возможных антигенов? Что же на самом деле происходит при встрече антигена с лимфоцитом?

Прямого ответа не дает никто, но современные теории основаны на принципе: «одна клетка — одно антитело». По нашим представлениям, каждый отдельный лимфоцит несет (вероятнее всего, на своей поверхности) одно антитело. Что бы ни произошло с лимфоцитом, какой бы антиген ему ни встретился, он всегда произведет только этот единственный тип антите-

¹ Boyse E. A., *Nature*, 227, 901 (August 1970)

ла; более того, все произошедшие от него клетки будут вырабатывать и нести антитела лишь этого единственного типа. Отсюда следует, что только тот антиген, который точно соответствует антителу на данной клетке, повлияет на поведение последней и вызовет реакцию с ее стороны. Какая именно реакция произойдет при встрече лимфоцита с антигеном, соответствующим его антителу, зависит, разумеется, от типа лимфоцита. Например, в плазматическую клетку, вырабатывающую большие количества антител данного типа, он может превратиться лишь в том случае, если относится к недолговечной популяции.

Некий антиген проникает в организм и встречается с лимфоцитами. Он реагирует с теми из них, которые несут антитела, соответствующие «антигенным детерминантам» пришельца. Если предположить, что данный антиген никогда раньше не попадал в организм, то в последнем будет мало лимфоцитов, несущих антитела, которые близко соответствовали бы новому антигену, и еще меньше — с точным соответствием. Тем не менее, если оно достаточно близко, «пусковой механизм» лимфоцита срабатывает. Незвестно, что представляет собой этот механизм, но результаты налицо. Лимфоциты, затронутые антигеном, начинают размножаться, и по мере размножения прикрепляются к все большему числу вторгшихся антигенов. Естественно, встречают антиген, реагируют на него и начинают размножаться только циркулирующие долговечные Т-лимфоциты.

При успешной иммунной реакции, то есть при реакции, которая приводит к очищению организма от антигенов, роль циркулирующих лимфоцитов состоит прежде всего в том, чтобы распознать вторгшийся организм как «несвой» и размножиться в достаточном количестве. При взаимодействии с макрофагами они должны, по-видимому, активизировать находящиеся в лимфатических узлах недолговечные лимфоциты, чтобы те превратились в плазматические клетки и начали вырабатывать множество специфических антител, которые инактивируют все остальные вторгшиеся антигены.

Согласно этой теории, именно антиген, пришелец, в буквальном смысле слова отбирает те лимфоциты,

которые он вовлечет в реакцию. Поэтому она получила название *селективной теории производства антител*. Из нее вытекает следующий весьма важный факт: в нашем организме с самого начала имеется некоторое число лимфоцитов, несущих антитела против каждого возможного антигена. Теория также подразумевает, что все производство антител и все иммунные реакции на любой данный антиген осуществляются прямыми потомками тех лимфоцитов, которые первоначально несли антитела, специфические по отношению к данному антигену. Теоретически все потомки некой клетки, размножающейся делением, идентичны (если, конечно, не произойдет случайной мутации при воспроизведении и копировании нуклеиновой кислоты). Такие идентичные клетки, происходящие от одного прародителя, называются *клоном*. Клоновое размножение сходно с размножением черенками, широко применяемым в садоводстве. Оно в корне отличается от полового воспроизводства, когда генетический материал двух родителей перемешивается и потомки отличаются от каждого из родителей. Поэтому данная теория иммунитета известна также как теория клонов.

Ее основоположником был датский биолог Нильс Йерне. Проводя исследования в Калифорнийском технологическом институте в 1955 году, ученый обнаружил, что еще до введения какого-либо антигена в организм лошади в последнем имеется небольшое количество антител против этого антигена. Макферлан Бэрнет развил наблюдения Йерне в стройную теорию. Ее подхватил знаменитый американский генетик Джошуа Ледерберг, он же, а также австралийский ученый Носсэл подвел под нее экспериментальную базу.

Однако прошло более десяти лет, прежде чем теория клонов получила широкое признание. Она заменила прежнюю, «инструктивную» теорию, согласно которой антиген как-то сообщал о своей форме лимфоцитам — производителям антител — и в ходе реакции «инструктировал» их, как вырабатывать антитела против данного специфического антигена.

Позволительно спросить: а откуда в организме берется хотя бы несколько образцов всех возможных

типов антител, которые могут ему понадобиться, если раньше он никогда не встречался с антигенами? На это иммунологи отвечают шуткой: «От БОГа» и поясняют, что БОГ — это аббревиатура «генератора разнообразия»¹. Группа клеток должна возникнуть на определенной стадии развития, когда существует возможность очень быстрой диверсификации.

Как уже подчеркивалось в этой книге, проблема клеточной дифференциации — почему одни из наших первоначально недифференцированных клеток превращаются в клетки печени, выполняющие специфические функции, в то время как другие превращаются в клетки мышц, нервов или головного мозга, — одна из величайших нерешенных проблем биологии. Иммунологи вносят в нее дополнительные сложности. Они утверждают, что клетки, которым предстоит стать стволовыми клетками костного мозга, в какой-то момент должны дифференцироваться между собой на клетки, которые будут производить различные типы антител. А поскольку таких типов очень много, это развитие многообразия должно быть очень быстрым. Ясно одно: либо эти клетки должны варьировать с большой скоростью, либо необходимая для производства всех возможных антител информация содержится в геноме клеток. При этом различные участки генома, ответственные за те или иные типы антител, должны включаться и выключаться почти невообразимо быстрым образом. Однако иммунология прогрессирует такими темпами, что с тех пор, как была начата работа над этой книгой, дискуссия обогатилась новым важным аргументом. Он приведен в последнем издании «Атласа белковых рядов и структур»² и представляет собой расчеты ЭВМ, которые доказывают, что в нуклеиновой кислоте генома может поместиться информация обо всех антителах и что можно нарисовать приемлемую эволюционную картину развития антител в той форме, в какой они нам теперь известны.

¹ Непереводаемая игра слов: GOD (по-английски бог) — начальные буквы слов Generator of Diversity (генератор разнообразия). — *Прим. перев.*

² Atlas of Protein Sequence and Structure, ed. by M. Dayhoff, 1969.

Но вернемся к реакции организма на проникновение антигена: почти не вызывает сомнений то обстоятельство, что встреча антигена с лимфоцитом, несущим соответствующее антитело, не обязательно вызывает успешную иммунную реакцию. Лимфоцит может сработать и в сторону толерантности, и в сторону иммунной реакции. Это момент распознавания «своего» и «несвоего». Никто не знает, как происходит это «срабатывание», можно только сказать, что решение «сражаться или умереть» (по выражению одного известного иммунолога) принимается с учетом условий момента. Если лимфоцит решает сражаться, то он вступает или на путь так называемой клеточной защитной реакции, типичной при отторжении трансплантатов и при аллергии, или же на путь гуморального иммунитета — активизации производства антител в лимфатических узлах. По-видимому, даже в рамках клеточного иммунитета существует возможность вариаций после «срабатывания»: при отторжении трансплантата происходит «правильное» развитие антител в форме IgG, а при реакциях аллергии, или гиперчувствительности, антитела производятся в «неправильной» форме IgE.

Опыты показывают, что иногда результат срабатывания зависит исключительно от местных условий; так, при введении антигена через нос производится IgE, а введение того же антигена внутримышечно в ягодицу вызывает образование антител в форме IgG. При аутоиммунном расстройстве, когда организм производит антитела против своих собственных компонентов, срабатывание ведет к «ошибочной» реакции.

Итак, на современной стадии исследований мы фактически можем сказать о срабатывании только то, что встреча антигена с антителом на лимфоците изменяет реактивность последнего на антиген. Однако успешную иммунную реакцию можно определить как такое срабатывание циркулирующего лимфоцита, в результате которого он размножается, а затем концентрирует антигены в лимфатических узлах, где плазматические клетки, происходящие от недолговечных лимфоцитов, вырабатывают в больших количествах соответствующие антитела. Именно этой концент-

рацией антигенов в лимфатических узлах и объясняется успех иммунной реакции: присутствие антигена стимулирует недолговечные лимфоциты и они превращаются в плазматические клетки; ясно, что антителу физически легче инактивировать пришельца, если он перенесен к месту, где вырабатываются антитела.

Изучение взаимодействия долговечных лимфоцитов, недолговечных лимфоцитов и макрофагов в ходе этой концентрации и в процессе производства антител — важнейшая тема современных иммунологических исследований. Ученые предполагают, что некоторые лимфоциты действительно отвечают за концентрацию антигенов, физически привязывая их к себе, а затем перенося в те области, где находятся «приемщики» — антитела на поверхности других лимфоцитов. А быть может, дело обстоит следующим образом: лимфоциты «преподносят» антиген макрофагам или антителам так, что его инактивация протекает эффективнее. Вполне вероятно, что в этом процессе участвуют и электростатические заряды различных молекул антител и антигенов, величина которых при связывании изменяется.

Теперь попробуем привести в соответствие со сказанным процесс, который неспециалисты называют иммунизацией и практикуют на себе и на своих детях. На техническом языке это называется «прайминг» (вставление запала). Мы не хотим, чтобы наши дети «подцепили» полиомиелит, а потому иммунизируем их, воздействуя на организм антигеном вируса полиомиелита в безвредной форме. При этом срабатывают соответствующие специфические лимфоциты и происходит процесс, который мы определили выше как нормальную успешную иммунную реакцию. После этого первого испытания, или прайминга, организм готов развить очень быструю, сокрушительную вторичную иммунную реакцию, когда он встретится с вирусом полиомиелита во второй или любой последующий раз. Желая уберечь человека от заражения полиомиелитом, мы должны «вставить запал» в организм, чтобы любая встреча с полиомиелитом в естественном ходе событий вызвала быструю и мощную вторичную реакцию, которая устранила бы вторгшийся вирус, пре-

жде чем ему удастся обосноваться внутри клеток и начать размножение.

Прайминг необходим потому, что при первой встрече организма с антигеном нормальная иммунная реакция протекает сравнительно медленно; быстро происходит только вторичная реакция. В классическом эксперименте для определения скорости первичной реакции эритроциты барана вводятся мышши. Через регулярные промежутки времени кровь мышши испытывают на присутствие специфических антител против эритроцитов барана — простой пример гемагглютинации, теста, при котором кровь мышши смешивается в пробирке с эритроцитами барана. Как ясно показывает этот тест, для появления в крови мышши сколько-нибудь значительного количества специфических антител требуется несколько дней. Применительно к человеку это означает, что пациент вполне может умереть от массового вторжения болезнетворных организмов, прежде чем механизмы иммунной защиты успеют вступить в действие. Типичный пример — инфицированные раны, когда вторгшиеся стрептококки размножаются и накапливаются быстрее, чем защитные лимфоциты и вырабатываемые ими антитела.

К счастью, существуют более общие, неспецифические методы защиты организма, описанные в предыдущей главе, которые обычно могут как-то сдерживать пришельца до тех пор, пока иммунная защита начнет производить специфические антитела против агрессора в больших количествах. Если защитным механизмам удастся продержаться до того момента, когда антитела в состоянии уничтожить агрессора, мы говорим, что у больного был приступ болезни, который он преодолел. После этого в организме остается множество антител. Кроме того, из стволовых клеток путем размножения было произведено большое количество клеток, специфически направленных против данного агрессора. Следовательно, любая немедленная попытка повторного вторжения натолкнется на защитные механизмы, которые будут во всеоружии. Однако уровень антител со временем медленно падает, сокращается и число лимфоцитов, несущих специфические антитела, — правда, еще медленнее, по

мере того как подходит к концу их долгая жизнь.

Но если в любой момент в течение первых нескольких лет после вторжения тот же агрессор проникнет в организм, специфические антитела тотчас же начнут вырабатываться в очень больших количествах. Это вторичная реакция на данный антиген, при которой антитела поступают в кровь в больших количествах всего через несколько часов после появления агрессора.

Очевидно, организм «помнит» об этом антигене и о соответствующей реакции на него. Как показали опыты Гоуэнса, носителями «иммунологической памяти» являются малые лимфоциты. Простейшее объяснение памяти, к тому же наиболее популярное среди современных иммунологов, состоит в следующем: поскольку произошло вторжение и лимфоциты, несущие специфические антитела, размножились, то в обращении всегда будет сравнительно большое число таких лимфоцитов. Первоначальная встреча антигена с лимфоцитами, по-видимому, вызывает незначительное изменение в первом поколении размножающихся лимфоцитов и во всех последующих клетках данного клона, и в результате лимфоциты каким-то образом «заряжены» для немедленной контратаки. Циркулирующие лимфоциты, остающиеся в организме после болезни, принадлежат главным образом к этому «заряженному» типу и способны с большей скоростью выступить против антигена.

Независимо от того, каким будет их физико-химический смысл в связи с изменением количества или состояния малых лимфоцитов, «память» и «прайминг» составляют основу практической клинической иммунизации. Следовательно, смысл иммунизации против кори, оспы, брюшного тифа и других заболеваний состоит в том, что в организм сравнительно безвредным образом вводятся антигены, характерные для данных болезнетворных микроорганизмов. После этого иммунная система готова к чрезвычайно быстрой и весьма эффективной вторичной реакции, если эти антигены когда-либо появятся вновь. Именно этим объясняются многие кажущиеся аномалии, которые нередко озадачивают неспециалистов. Так, для образования иммунитета вовсе не обязательно вводить

в организм тот микроб, который вызывает заболевание: при противооспенной вакцинации, например, вводится не *variola major*, микроорганизм, действительно вызывающий болезнь, а *vaccinia*, вирус «коровьей оспы». Антигены вируса коровьей оспы достаточно похожи на антигены настоящего вируса, чтобы привести защитные механизмы в состояние готовности к вторичной реакции. Другой пример: можно «зарядить» организм против токсина, вырабатываемого дифтерийной бациллой, а не против самой бациллы, поскольку именно токсин повреждает организм.

Кстати говоря, вирус гриппа, на поверхности которого при быстрых мутациях образуются различные антигены, имеет явные эволюционные преимущества, ибо организм, иммунизированный против одного типа вируса, мало защищен или вовсе незащищен при встрече с тем же по сути вирусом, который предстает в ином «антигенном облачении». Нередко можно определить, что человек родился до 1918 года, по наличию в его крови остаточного количества антител против «испанки», обрушившейся на весь мир сразу же после первой мировой войны. Однако эти антитела не защищают от более позднего мутанта, вызывающего «азиатский грипп». Если (или «когда»?) иммунологи, скорее всего в содружестве со специалистами в области молекулярной биологии, определяют, наконец, точную структуру и химическую природу антигенов на атомном и молекулярном уровнях, мы, возможно, сумеем иммунизировать людей, не прибегая к живым организмам, а просто вводя синтезированные антигены.

Пока очень мало известно о некоторых механизмах, которые вступают в действие после встречи антигена с лимфоцитами, несущими антитела, при иммунных реакциях клеточного типа, например при отторжении трансплантата. С уверенностью можно лишь сказать, что против донорских клеток вырабатываются антитела, а малые лимфоциты вторгаются в трансплантат. В месте соединения трансплантата с организмом реципиента развивается воспалительный процесс. Для того чтобы предупредить отторжение органа, хирурги применяют лекарства, препятствующие делению клеток; как полагают, предупреж-

дая размножение малых лимфоцитов, сработавших при встрече с инородным антигеном, они эффективно предупреждают отторжение трансплантата. Другие методы контроля над отторжением, такие, как общее облучение и антилимфоцитарная сыворотка (препарат антител, специфически действующих против лимфоцитов), направлены главным образом на разрушение малых лимфоцитов. Некоторые специалисты утверждают, что лучшим способом содействия приживлению пересаженного органа является предупреждение воспаления.

В этой главе мы постарались изложить новейшие представления об иммунном процессе. Вопрос о том, что мешает моей иммунной системе атаковать антигены моих собственных клеток — антигены, которые в другом организме, скажем у овцы, вызывают весьма сильную реакцию иммунной системы, — остался пока без ответа, но мы вернемся к нему, когда подойдем к рассмотрению аутоиммунных заболеваний. Я считаюсь «толерантным» к моим собственным антигенам, если не страдаю аутоиммунным расстройством, но как сделать меня толерантным к чужим антигенам, если я нуждаюсь в пересадке органа? Что получается, если я толерантен к таким клеткам, которые мне лучше было бы отторгнуть, — не это ли происходит при заболевании раком? Не выполняет ли иммунная система также «полицейских» функций против подрывной деятельности моего собственного организма? На всех этих вопросах мы остановимся в соответствующих главах. А пока попробуем оглянуться назад, на те тропки, по которым иммунологи поднялись к вершине современных знаний.

На заре иммунологии

История иммунологии — славный пример успеха чисто эмпирического метода. Иммунология одерживала победы еще до того, как кто-либо заподозрил существование микроорганизмов, от которых она защищала. Задолго до создания какой бы то ни было теоретической базы были спасены миллионы жизней, удалось избежать страшных эпидемий и невыразимых страданий. И если кто-то по-прежнему считает, что своим прогрессом наука обязана тщательному наблюдению явлений, за которым следует формулирование законов природы, а последние в свою очередь найдут применение только тогда, когда все явления полностью объяснены, то иммунология служит живым опровержением этой точки зрения. Она давно и успешно применялась людьми, которые пытались воспроизвести малопонятные им естественные явления.

Все, по-видимому, началось с древних китайцев и арабов, которые много веков назад заметили, что человек, перенесший оспу, редко заболевает ею вновь. По свидетельству Фукидида, во время мора в Афинах (неважно, что это была за болезнь) только немногочисленные выздоровевшие могли ухаживать за больными и хоронить мертвых. Иными словами, явление иммунитета было широко известно. Весьма вероятно, что именно арабы и китайцы впервые сделали клинические выводы из этих наблюдений и попытались искусственно выработать иммунитет с помощью несильного приступа болезни, заражая людей веществом из гнойников (пустул) жертв оспы. Эта процедура имела особое значение для молодых девушек, которые

тем самым избегали оспин от более тяжелого заболевания. Вольтер утверждает, что оспопрививание практиковалось в основном черкесами. «Чтобы сохранить жизнь и красоту своих детей, им ничего не оставалось, как прививать им в младенчестве оспу,—писал Вольтер в своих «Письмах».—Именно это они и делали, прививая на тело ребенка гнойник, взятый у больного самой настоящей, но в то же время самой благоприятной оспой».

Строго говоря, прививку оспенного вещества от человека следовало бы назвать «вариоляцией», по названию микроорганизма *variola*. В Англии эту практику ввела леди Монтэгу, супруга британского посла в Константинополе, которая во время пребывания там привила оспу собственному сыну. Вернувшись в 1718 году в Лондон, она сделала решительную попытку приобщить к оспопрививанию своих соотечественников. Ее намерения оказались как нельзя более кстати, ибо, по признанию одного писателя, медика по профессии, жившего в то время, «из каждой сотни людей шестьдесят заболели оспой. Двадцать из них умирали в расцвете лет, а сорок всю жизнь носили на лице безобразные следы болезни». Как писал через два с половиной столетия Джон Уилсон, леди Монтэгу в полной мере испытала на себе эмоциональную атмосферу, которая, по-видимому, была отражением реакции на любые эксперименты по иммунизации. «Священники обрушивали на нее с кафедр громы и молнии за то, что она посмела вмешаться в промысел Провидения, называли ее чудовищем, коли она экспериментировала над своими собственными детьми»¹.

Но леди Монтэгу была женщиной с характером и, что еще важнее, с влиянием, ибо в те времена принадлежность к аристократии означала реальную власть. Новая практика была сначала испытана на шести осужденных в Ньюгэйтской тюрьме, затем на сиротах из прихода Лондонской церкви Св. Иакова. Настоящий триумф наступил, когда принцесса Каролина позволила привить оспу двум дочерям ко-

¹ Wilson J. R., Margin of Safety, London, 1965, p. 23.

роля. С тех пор практика прививок получила широкое распространение. Уилсон писал: «В 1718 году одна принцесса стоила в качестве доказательства столько же, сколько сотни тысяч обыкновенных детей в 1956 году...»

Как бы то ни было, вариоляция быстро распространялась не только в Англии, но и по всей Западной Европе. Указывалось, что ее способность предупреждать смерть, особенно молодых мужчин и женщин, послужила решающим фактором значительного прироста населения Англии в первой половине XVIII века. Но, разумеется, сама вариоляция вызывала смертность, и притом немалую; это была крайне опасная процедура, а прививочный материал вполне мог дать толчок к эпидемии оспы. Поэтому начались поиски более безопасного материала.

Первый известный случай использования вируса коровьей оспы для противооспенной иммунизации имел место в Дорсетшире, на юго-западе Англии, в 1774 году. Фермер Бенджамин Джести с помощью иглы произвел своей жене прививку ниже локтя, взяв прививочный материал «тут же, от коров фермера Элфорда из Читтенхолла».

В то время широко бытовало поверье, что если человек заразится коровьей оспой от животного, то не заболеет настоящей оспой. Услыхав об этом поверье от одной местной жительницы, Эдвард Дженнер, врач из Глочестершира, несколько лет посвятил различным экспериментам, прежде чем в 1796 году поставил решающий опыт.

В наше время великий эксперимент Дженнера вряд ли был бы приемлем с этической точки зрения. Он был героичен, по крайней мере в том, что касается подопытного «животного». Им оказался восьмилетний Джеймс Фипс, о жизни которого до и после опыта нам ничего не известно. С помощью ланцета Дженнер взял немного жидкости из гнойника женщины, заразившейся коровьей оспой, а затем немедленно сделал тем же ланцетом надрезы на руке мальчика. Через несколько дней у Джеймса появились жар и головная боль, а в месте надреза образовался гнойник. Однако температура и все симптомы быстро исчезли, а гнойничок, просуществовав несколько дней в виде малень-

кой язвы, благополучно подсох—теперь все мы привыкли именно к такой реакции при вакцинации. Но само по себе это еще ни о чем не говорило. Джеймсу Фиппсу пришлось доказывать свой иммунитет к оспе, когда шесть недель спустя Дженнер попытался заразить его материалом от оспенного больного. К счастью для обоих — Дженнера и Фиппса, — иммунитет действительно выработался, и практика вакцинации получила экспериментальную основу. Эта процедура называется вакцинацией, так как основным болезнетворный материал брался от коровы (по-латыни — *vacca*).

Дженнер вынужден был прекратить дальнейшие опыты и прививки по той причине, что местная эпидемия коровьей оспы пошла на убыль и он был лишен нужного материала. Однако два года спустя коровья оспа вновь поразила скот. В 1798 году Дженнер возобновил эксперименты и усовершенствовал методику, вводя новым пациентам жидкость, взятую из пустул ранее вакцинированных людей. Его исследования протекали в целом успешно, но вместе со знаниями росли и сомнения. В том же году Дженнер опубликовал свою первую брошюру «Исследование о причинах и следствиях оспенной вакцины». В ней он высказал мысль, что коровья оспа, по сути дела, не что иное, как легкая или менее вирулентная форма оспы. По словам уже цитировавшегося нами Джона Уилсона, эта работа Дженнера «стала образцом того сверхоптимизма, который с некоторыми исключениями просуществовал до наших дней».

Несмотря на яростное противодействие, исследования Дженнера продвигались, а его положение укреплялось. Ему удалось заручиться покровительством двора; после того как семьдесят ведущих хирургов и терапевтов Лондона выступили с публичным одобрением его тезисов, почти все медики того времени вынуждены были согласиться с его выводами. По оценкам, к 1800 году было вакцинировано 100 000 человек. Ученые общества Великобритании и Европы осыпали Дженнера почестями и наградами, за исключением Королевской корпорации врачей, которая настаивала, чтобы он сдал экзамен по древним языкам, прежде чем принять его в число своих членов. Но

Дженнер верил и публично заявлял, что единожды вакцинированный человек никогда не заразится оспой, — безумное утверждение, совершенно не оправданное по нынешним научным стандартам и навлекшее дурную славу на все его начинания.

В течение нескольких лет смертность от оспы как в Англии, так и в Западной Европе действительно резко снизилась, но затем вновь начала расти. Имелось множество достоверных сообщений о случаях оспы даже среди вакцинированных людей. Тем не менее Дженнер не пожелал изменить свою точку зрения, стал защищать ее потоком публикаций. После его смерти медики, из числа тех, кто смотрел на вещи реальнее, пришли к выводу, что решением проблемы, по крайней мере в практическом плане, является повторная вакцинация. В те времена, когда человечество одерживало первую в своей истории победу над инфекционной болезнью, никто, по-видимому, не имел ни малейшего представления о том, почему кампании против оспы сопутствовал успех. Ведь теория о микробах, невидимых организмах, вызывающих инфекционные заболевания, была разработана почти сто лет спустя после первых успешных попыток Дженнера защитить человека от болезни, искусственно повышая иммунитет к ней.

Иммунология как наука начинается с 1877 года. Ее основоположником был Луи Пастер.

Несколькими годами раньше Пастер заложил основы биохимии и бактериологии, показав в своей работе о проблемах пивоварения, что как инфекция, так и брожение вызываются деятельностью живых организмов. Пастер не только открыл существование микробов и проложил дорогу к открытию целого ряда микроорганизмов; он по праву считается основоположником современной медицинской науки. Видя в Пастере основателя стольких научных дисциплин и полезных для нас направлений клинической практики, мы невольно забываем, какой «удар» он нанес человечеству. Ведь именно Пастер показал нам целый ряд живых существ — группировок нуклеиновой кислоты, соревнующихся с нами за владение земной поверхностью; это открытие по своей ошеломительности не уступает гипотетическому сообщению о вторжении

на нашу планету невидимых существ из космического пространства.

Пастер не имел диплома врача. Поэтому большинство своих опытов он выполнял на животных, обычно используемых в ветеринарии. Вскоре после признания выдвинутой им теории микробов, а именно в 1877 году, когда ему было 55 лет, он обратился к иммунологии. Ему отчаянно хотелось доказать, что теорию микробов можно применить на практике. «Пастеру, как и многим другим, представлялось, что иммунитет—это явление, связанное с большинством инфекционных заболеваний, и что теоретически должны существовать какие-то способы приготовления разнообразных вакцин для самых различных условий»¹.

Естественно, Пастера интересовало, что представляют собой открытые им бактерии, а также новые их формы, обнаруженные вслед за ним другими учеными. Но прежде всего он стремился найти практическое применение бурно прогрессирующим знаниям о микробах. Один из его коллег рассказывал о таком случае. Он со всей деликатностью пытался объяснить великому ученому, что микроб, которого тот называл «кокком», на самом деле был представителем семейства «бацилл». После ледящей душу паузы Пастер якобы ответил: «Если бы вы только знали, насколько мне это безразлично».

До того как иммунология утвердилась как наука, основная проблема заключалась в том, чтобы найти метод, позволяющий вводить в организм антиген, не вызывая при этом заболевания. Успех Дженнера был основан на многовековых наблюдениях человечества. Было замечено, что коровья оспа приводит к иммунитету против оспы; это означает, как мы сказали бы теперь, что вирус коровьей оспы несет те же антигены, что и вирус натуральной оспы, или достаточно сходные с ними, чтобы вызвать иммунизирующий эффект. Поскольку искусственный синтез антигенов в то время был немыслим, Пастеру надо было либо найти для всех инфекционных организмов такие же аналоги, каким коровья оспа была по отношению к натуральной оспе, либо научиться превращать инфекцион-

¹ Wilson J. R., Margin of Safety, London, 1965, p. 29.

ные, вирулентные организмы в невирулентные, безвредные существа, которые, однако, сохраняли бы антигенную специфичность вирулентных микробов.

Добиться успеха Пастеру помог один из классических в науке «счастливых случаев», правда, не столь хорошо известный, как весьма сходная с ним история Флеминга и открытие пенициллина. Пастер работал с бациллами куриной холеры; у него была культура бацилл, которые, будучи введены даже в минимальном количестве, неизменно вызывали смерть цыплят. Но однажды, во время летнего отпуска, о некоторых культурах бацилл забыли на несколько недель — а происходило это в те времена, когда холодильников в лаборатории не существовало.

Пастер ввел цыплятам старые культуры и убедился, что его подопытные остались живы. Отличительная черта подлинного ученого—умение интуитивно угадывать, что за случайностью или необычным результатом что-то кроется. Пастер развил свою случайную техническую ошибку, приготовив свежую культуру бацилл куриной холеры. Но когда в решающем эксперименте он ввел цыплятам, до того получившим «шегодную» культуру, свежие бациллы, цыплята не подошли—они были иммунизированы.

Так было открыто явление «ослабления». Суть его сводится к следующему: микроорганизм подвергается таким изменениям, при которых он по-прежнему может расти и размножаться, обладает всеми внешними антигенными признаками, или детерминантами, но становится менее смертоносным, менее вирулентным, менее опасным. Вскоре Пастеру удалось установить, что пребывание на свету и температурные изменения, которым подверглись бациллы куриной холеры и благодаря которым они были ослаблены, являются, безусловно, самым действенным способом добиться этого эффекта. К аналогичным результатам приводило продолжительное пребывание культуры без доступа воздуха. Вооруженный полученными данными, Пастер мог доказать, что ослаблению поддаются и микробы сибирской язвы. Он провел знаменитый публичный опыт в Пуйи-ле-Фор, в ходе которого доказал, что ослабленные микробы сибирской язвы обеспечивают иммунную защиту почти всем подопыт-

ным животным (24 овцы, коза и шесть быков и коров) при испытании особо вирулентной бациллой сибирской язвы, которая убивала большинство контрольных (неиммунизированных) животных.

Затем Пастер открыл ослабление путем «переноса»; ныне это обычный способ производства вакцин фармацевтической промышленностью. Культура организмов вводится какому-либо животному, обычно не подверженному данной болезни. (Сейчас для подобных целей используются лабораторные мыши, крысы и кролики, у Пастера же были свиньи, голуби и кролики.) Затем инфекционный материал извлекают из организма этого животного и вводят другому животному того же вида. После множества таких «переносов» (пассажей), часто сопровождаемых значительным уменьшением содержания микроорганизмов в единице раствора при каждой последующей инъекции, получают невирулентную линию микробов.

Этот процесс ослабления путем пассажей не требует, чтобы ученый непременно выделил или обнаружил возбудителя заразной болезни в чистом виде. Пастер, разумеется, не располагал оборудованием и нужной технологией для выделения или распознавания вирусов — эта задача и сейчас находится на пределе возможностей нашей техники, несмотря на применение электронных микроскопов. Но он успешно вырабатывал вакцины против вирусных заболеваний. Нельзя не восхищаться при мысли о том, что оспа и бешенство — два первых заболевания, которые стали успешно предупреждаться иммунизацией, — относятся к числу вирусных болезней и вызываются микроорганизмами, о существовании которых не знали и через полвека после того, как Пастер открыл бактерии.

Но Пастер определенно умел ослаблять вирус бешенства, перенося его из головного мозга одного кролика в головной мозг другого и наконец культивируя вирус на спинном мозге кроликов, который затем высушивался не менее двух недель. Он доказал, что эмульсии, приготовленные из высушенного спинного мозга кролика, защищают собак от вирулентных вирусов бешенства, а также от инфекции, передаваемой со слюной бешеных бродячих собак. Более того, его вакцинации против бешенства обеспечивали защиту

даже в том случае, если их начинали делать, когда собака уже получила дозу инфекционного материала. Вирусы бешенства медленно продвигаются вдоль нервных волокон, прежде чем начинают размножаться в клетках головного и спинного мозга: в кровотоке они отсутствуют, поэтому у вируса бешенства чрезвычайно длительный инкубационный период.

И вот наступил день, когда Пастер применил свое искусство и свои открытия уже не на животном, а на человеке: из Эльзаса к нему привезли мальчика по имени Жозеф Майстер, которого искусила бешеная собака. Пастер начал курс, состоящий из 13 инъекций эмульгированного материала спинного мозга кролика, через три дня после того, как ребенок был укушен. Мальчик выжил и до конца своих дней служил привратником Пастеровского института в Париже.

Этим своим триумфом Пастер заложил основы современной иммунологии. Но еще до его смерти среди ученых возникли разногласия. Причиной для нападок послужил простой, но непреложный факт: невозможно научно подтвердить действенность иммунизации как средства окончательного предупреждения болезни в каждом отдельном случае. В настоящее время мы можем доказать присутствие антител в организме вакцинированного животного, в котором до иммунизации этих антител было немного или не было вовсе; мы можем также статистически доказать, что в результате массовой вакцинации заболеваемость снижается. Но хотя такое положение вещей удовлетворяет нас в отношении практической ценности иммунизации, оно ничего не доказывает в каждом конкретном случае. С другой стороны, можно с достаточной уверенностью утверждать, что определенного больного вылечил такой-то препарат. После излечения Жозефа Майстера и других пациентов, укушенных бешеными собаками, еще при жизни Пастера была учреждена комиссия, которая изучала его методы. Комиссия одобрила деятельность Пастера и основала службу, призванную заниматься всеми случаями предполагаемого бешенства. Это не мешало кое-кому, если больной умирал, говорить, что его убила пастеровская вакцина, а если он выживал, утверждать, что у него вовсе и не было бешенства,

С получением так называемых живых вакцин, то есть вакцин из ослабленных заразных микробов, связана серьезнейшая проблема: опасность, что ослабленный микроб самопроизвольно примет более вирулентную форму или восстановит свою изначальную вирулентность. Из-за этого вплоть до 40-х годов текущего столетия применение живых вакцин в целом ограничивалось ветеринарными целями. За исключением оспы и бешенства, большинство вакцин, вводимых человеку, не были живыми. (Впервые положение серьезно изменилось с появлением живой вакцины против полиомиелита; с тех пор живыми были также новые вакцины против кори и краснухи, разработанные несколько лет назад.) Ныне большинство людей столь категорически отвергает идею леди Монтэгю об испытании новых вакцин на сиротах и осужденных преступниках, включая необходимую проверку эффективности вакцины путем заражения подопытных, что трудно даже представить, какую проблему это создает для медицины: очевиднейший метод доказательства нельзя применить по этическим соображениям.

Сам Пастер не имел представления о «науке о самости», не подозревал, что успехом лечения обязан способности организма распознавать «несвое». Конечно, он видел, что иммунизация вызывает в организме какие-то важные изменения, но на этот счет у него появилась лишь одна идея, изложенная им в работе, которая была опубликована в 1880 году. Очень расплывчато, в порядке предположения, он выдвинул гипотезу о том, что предварительная иммунизация приводит к расходованию какого-то продукта питания, необходимого для выживания опасного микроба в организме. Но вскоре «теория истощения» была отброшена исследованиями других ученых, которые ринулись в только что открытые области бактериологии, микробиологии и иммунологии. Стало очевидно, что для объяснения иммунизации необходимо учитывать какой-то весьма позитивный, активный вклад организма-хозяина.

Работа, выполненная в 1888 году в Пастеровском институте, не только поставила крест на теории истощения, но и способствовала дальнейшему прогрессу иммунологии. Пьер Ру и Александр Йерсен доказали,

что если профильтровать культуру дифтерийных палочек, не пропустив через фильтр ни одной бактерии, то организм можно иммунизировать одним лишь ядом (токсином), присутствующим в фильтрате. Вслед за этим последовала волна новых открытий; многие из них были сделаны в Берлинском институте, где работал Роберт Кох. Кох и его коллеги усовершенствовали технику микроскопирования и методы окрашивания микроорганизмов, благодаря чему их можно было увидеть и опознать по поглощенным красителям.

К 1890 году было доказано, что иммунитет к одному лишь токсину (без вырабатывающих его микробов) обеспечивается производством в организме вещества, которое нейтрализует токсин. В дальнейшем удалось доказать, что этот антитоксин специфичен по отношению к токсину, вырабатываемому данным микроорганизмом. Следовательно, антитоксин от одного животного можно ввести другой особи и тем самым иммунизировать ее против данного токсина. Выражаясь языком современных иммунологов, появилась возможность пассивно передавать иммунитет.

Другой видный представитель немецкой науки прошлого столетия, Пауль Эрлих, доказал, что организм может производить антитоксины и против ядов, которых микробы не вырабатывают. Он продемонстрировал, что сыворотка крови быстро приобретает способность нейтрализовать инъекции рицина, весьма ядовитого и нередко смертельного экстракта касторового масла.

Слово «антитело» придумали раньше, чем было окончательно доказано его существование. Это удалось сделать в 1894 году также немецкому ученому, Рихарду Пфейферу, который изучал холерные вибрионы — микроорганизмы, вызывающие холеру. Еще раньше (в 1886 году) Салмон и Смит, используя, подобно Пастеру, возбудителя куриной холеры, выяснили, что в некоторых случаях иммунитет образуется и при введении мертвых микробных клеток. Установив, что бациллы погибают при высокой температуре, они положили начало серии вакцин, основанных на использовании «убитых» микроорганизмов (в частности, вакцине Солка против полиомиелита, предшественнице

«живых» вакцин Сэбина). Сущность убитой вакцины состоит в том, что микроорганизмы в достаточной степени сохраняют свою антигенную структуру, чтобы «включить» иммунную систему, хотя уже неспособны размножаться и причинять вред. В эти же 90-е годы была впервые сформулирована концепция антигенов как противоположности антител. Однако среди лавины практических достижений теоретические выкладки мало кого интересовали, а лабораторная техника была слишком несовершенна и не позволяла развить теорию антител и антигенов.

Все же Пфейфер сумел показать, что, помимо общей функции нейтрализации микроорганизмов и их токсинов, антитела выполняют еще две важные задачи. Это агглютинация, другими словами, склеивание антителами групп микроорганизмов или клеток, и преципитация — осаждение, результат соединения антител с растворенными макромолекулами, при котором в прозрачном растворе образуется видимый осадок.

Значение тестов, основанных на агглютинации и преципитации, непрерывно возрастало. Если, например, на самолете заболевает пассажир и имеется подозрение на оспу, мы можем задолго до появления очевидных внешних симптомов установить присутствие в его крови вирусов. Для этого образцы крови испытываются сывороткой от лошади, которой много месяцев назад ввели оспенный материал и у которой, следовательно, имеются антитела против оспы. Более того, мы можем, например, быстро установить точную группу таких распространенных микробов, как дифтерийные палочки и стрептококки, взяв материал от пациента и испытывая его различными антителами, выработанными в организме лабораторных животных против всех известных типов данного микроба.

Первый великий этап развития иммунологии завершился в 1894 году, когда Ру объявил, что сыворотка иммунизированной лошади излечивает больных дифтерией. Ученые тут же предположили, что можно лечить множество других болезней, вводя пациентам антитела против данного микроба, выработанные в организме животных. Однако эта надежда оказалась иллюзорной, ибо сыворотка была столь эффективной только при дифтерии; впрочем, лошадиный

противостолбнячный антитоксин очень пригодился в качестве профилактического средства при обширных открытых ранах.

По сути дела, к 1894 году исследователи имели в своих руках все орудия практической иммунологии на следующие пятьдесят лет: ослабленную живую вакцину и убитую вакцину (обе они побуждают организм вырабатывать собственные антитела против специфического микроорганизма-агрессора или вредного токсина), а также знали способ получения преформированных антител от других живых существ, который положен в основу серотерапии (лечения сыворотками). Первые опыты с этими средствами преподали ряд важных и в какой-то мере отрезвляющих уроков. Выяснилось, что даже естественный иммунитет не обязательно остается на всю жизнь; искусственный же иммунитет дольше всего сохраняется при вакцинации живыми вакцинами, в то время как убитые вакцины обеспечивают его на один-два года, а пассивно переданный с сывороткой иммунитет длится лишь несколько месяцев.

На протяжении всего минувшего столетия холера была бичом городских трущоб Западной Европы. Не удивительно, что разработка холерных вакцин наглядно иллюстрирует развитие иммунологии в начальные годы ее практического применения. Первые прививки против холеры с применением живых ослабленных организмов оказались слишком опасным экспериментом, не позволившим начать осуществление сколько-нибудь широких программ.

Однако благодаря небольшим изменениям в технике производства убитой вакцины (вибрион холеры стали убивать не высокой температурой, а химическим веществом, фенолом) удалось получить вакцину, обеспечивавшую иммунитет примерно на год. Но для полной безопасности требовалась повторная иммунизация каждые шесть месяцев. Трудно было ожидать, чтобы население являлось добровольно через столь короткие промежутки времени. Поэтому вакцина годилась только для использования в предвидении эпидемии (теперь мы именно так ее и применяем) и для прививки путешественникам, которым предстояло проезжать через районы, охваченные холерой.

Тем временем болезнь в Европе была практически побеждена — и не программами иммунизации, а строительством канализационной сети и водопровода.

Примерно то же произошло с брюшным тифом. Еще до 1900 года появилась возможность создавать кратковременный иммунитет к этой болезни с помощью убитой вакцины. Она широко применялась во время англо-бурской войны и большинства последующих военных кампаний. Много позже, в 1940 году, была получена вакцина против сыпного тифа.

В первые десятилетия XX века важнейшей попыткой создания живых вакцин была разработка вакцины против туберкулеза. Она известна как БЦЖ — бацилла Кальметта — Герэна, по имени двух французских ученых, получивших ослабленный штамм туберкулезных микобактерий. БЦЖ фактически была первой живой бактериальной вакциной, в широких масштабах примененной на человеке (ее повсеместное внедрение было отсрочено трагическим происшествием в Германии, где партия вакцины оказалась зараженной). Опыт показал, что вакцины, приготовленные из этих ослабленных туберкулезных бацилл, совершенно безопасны, и с 1950 года в Великобритании и большинстве других стран начались широкие кампании по иммунизации школьников.

Но самый крупный успех иммунологов в первой половине нашего века — это практически полная победа над дифтерией, уносившей столько детей. В 1923 году Гленни обнаружил, что тщательная обработка формальдегидом токсинов, в том числе дифтерийного, разрушает их опасный потенциал и в то же время не влияет на антигенность или иммунизирующую способность. В последующие десять лет из этого «анатоксина» была приготовлена безопасная вакцина, и по примеру канадского города Гамильтон в провинции Онтарио промышленно развитые страны провели массовые кампании по вакцинации, почти полностью уничтожив дифтерию. Добавим попутно, что при редких, но регулярных заболеваниях дифтерией микробы оказываются гораздо менее вирулентными, чем штаммы, известные в 20-х годах. Аналогичная утрата вирулентности наблюдается у микробов скарлатины.

Все эти успехи за пятьдесят лет, с 1890 по 1940 год, были достигнуты в борьбе против бактерий и других микроорганизмов примерно такого же размера. Все они — вполне сформировавшиеся клеточные существа, способные к автономной, самостоятельной жизни в питательной среде, то есть в бульонах и гелях, содержащих необходимые для их жизни вещества. Иные проблемы ставят вирусы. Они настолько малы, что разглядеть их можно только в электронный микроскоп; что еще важнее, они не могут жить сами по себе — им необходимо внедриться в живую клетку, чтобы использовать ее механизмы для собственного воспроизводства и размножения. Это значит, что вирусы в лаборатории можно изучать только в организме живых зараженных животных. Но содержание любых животных, даже лабораторной мыши, обходится довольно дорого, ухаживать за ними сложно. Поэтому в борьбе с вирусами иммунология прогрессировала медленно.

Правда, Карл Ландштейнер еще в 1908 году сумел заразить обезьян полиомиелитом, а Тейлер в 1928 году заразил мышей желтой лихорадкой. Тем самым удалось добиться некоторого успеха в изучении хотя бы действия вирусов. То, что грипп — вирусное заболевание, было установлено только в 1933 году, когда Уилсон Смит сумел заразить этой болезнью хорьков. Примерно тогда же, а точнее в 1931 году, Гудпэйстер показал, как культивировать вирусы в «зародышах цыплят», попросту говоря, в куриных яйцах. Куриные яйца обеспечивают стерильную среду, в которой вирус может размножаться, не угрожая никого заразить.

Но подлинный успех в борьбе против вирусов пришел с разработкой метода тканевых культур, то есть выращивания вирусов в скоплениях живых клеток, жизнь которых в свою очередь поддерживается за счет питательной среды. Это стало возможным с появлением антибиотиков, обеспечивших защиту клеток от нежелательной инфекции бактериями.

Культура эмбрионов цыплят позволила разработать вакцины против птичьей чумы, чумы свиней и пятнистой лихорадки Скалистых гор, а также усовершенствовать вакцины против бешенства на основе вирусов, выращенных в утиных яйцах. (Применение

пастеровской кроличьей вакцины всегда было сопряжено с опасностью возникновения энцефалита под влиянием нервной ткани кролика, которую невозможно отделить от выросших на ней вирусов.)

Последняя из замечательных вакцин, полученных в первой половине нашего века, предназначалась для иммунизации против желтой лихорадки. Эта болезнь помешала Лессепсу построить как Панамский, так и Суэцкий канал. Она едва не приостановила работу американцев по строительству Панамского канала как раз накануне первой мировой войны. Лишь непрерывное опрыскивание каждой лужи и канавы, где могли размножаться комары, позволило снизить заболеваемость малярией и желтой лихорадкой по крайней мере до такого уровня, при котором строительные работы могли продолжаться. Долгожданные признаки прогресса в борьбе с желтой лихорадкой появились только в 1927—1928 годах, когда эта болезнь была успешно передана макакам-резусам и мышам. Это была опасная работа; Стокс и Ногуты погибли от болезни, которую они пытались предупредить. Французские ученые получили дакарский штамм ослабленных микроорганизмов и приготовили из них вакцину. Но многие ученые считали вакцину дакарского штамма опасной, в частности Тейлер, который, работая в США, провел успешные опыты по заражению мышей желтой лихорадкой. К 1936 году он получил ослабленный штамм 17D, который ныне принят в большинстве стран мира в качестве стандартной вакцины против желтой лихорадки.

Пожалуй, наше описание борьбы с инфекционными болезнями стало подозрительно смахивать на то, что принято называть «галопом по Европе». Но основная цель этой главы — подчеркнуть, что все перечисленные успехи были достигнуты без какого бы то ни было реального представления о природе механизма иммунитета. Ученые знали, что организмы вырабатывают антитела в ответ на вторжение микробов, токсинов, крупных органических молекул и даже совершенно безобидных веществ, если только их молекулы достаточно велики. Но с помощью чего производятся эти антитела, было неизвестно; еще меньше знали о том, как вырабатываются специфические антите-

ла, хотя было совершенно ясно, что они высокоспецифичны. Правда, еще в 1900 году Ландштейнер воспользовался специфичностью антител, чтобы доказать, что у людей встречаются по меньшей мере три основные группы крови, хорошо нам знакомые: А, В и О. Но, по существу, никто не знал даже, каким образом антитела нейтрализуют вторгшиеся организмы, а самым неясным был простой вопрос: как иммунная система справляется с вторгшимися микроорганизмами? В 80-х годах прошлого столетия большинство признаков, по-видимому, указывало на то, что основными защитными орудиями являются «гуморальные» факторы, то есть вещества, циркулирующие в кровотоке. Но по крайней мере одно веское обстоятельство опровергало эту гипотезу: иммунная реакция была в большой мере обусловлена деятельностью клеток.

Русский ученый Илья Мечников, родившийся в 1845 году под Харьковом, занимался зоологией и эмбриологией в Харьковском и Петербургском университетах. В 1882 году, будучи профессором Мессинского университета, он подал в отставку и, по его собственным словам, «с удовольствием занялся исследованиями на великолепном фоне Мессинского пролива».

Однажды, пишет он, когда вся семья ушла в цирк,

...я сидел один за микроскопом, наблюдая за подвижными клетками прозрачной личинки морской звезды, как вдруг в моем мозгу молнией пронеслась мысль. Меня осенило, что подобные клетки могут служить для защиты организма против незваных гостей. Догадываясь, что тут кроется что-то чрезвычайно интересное, я почувствовал такое возбуждение, что начал вышагивать взад и вперед по комнате и даже отправился к морю, чтобы собраться с мыслями. Я сказал себе: если мое предположение верно, то заноза, введенная в тело личинки морской звезды, лишенной кровеносных сосудов и нервной системы, вскоре должна быть окружена подвижными клетками, как это бывает у человека, загнавшего себе в палец занозу.

Мечников тут же принес несколько шипов роз и ввел их под кожу нескольких личинок морской звезды. На следующее утро он обнаружил, что эксперимент подтвердил его догадку.

Этот опыт лег в основу теории фагоцитов, развитию которой я посвятил следующие двадцать пять лет моей жизни¹.

¹ Цитируется по: Humphrey J., White R., Immunology for Medical Students, London, 1969, p. 8.

Много лет провел Мечников в яростных спорах с крупнейшими немецкими учеными того времени. Он допускал, что различные растворимые факторы сыворотки крови, очевидно, как-то участвуют в образовании приобретенного иммунитета. Но, поскольку воздействие одной лишь сыворотки не убивает бактерии, во врожденном иммунитете (который мы теперь называем неспецифическим) важную роль должны играть клетки, в частности фагоциты. В своих исследованиях, которые мы теперь отнесли бы скорее к сравнительной физиологии, чем к иммунологии, он доказал, что в эволюционном плане фагоциты, по-видимому, ведут себя точно так же, как примитивная амеба, у которой уничтожение потенциального агрессора и самопоедание — одна и та же функция. У более сложных, но все же примитивных живых существ, таких, как губки, процесс пищеварения также носит фагоцитарный характер (название фагоцитов происходит от их функции, которая заключается в поедании или переваривании вещества). Изучая соотношение между водяной блохой, дафнией и спорами примитивных грибов, Мечников показал, что сопротивляемость блохи и ее выживание находятся в прямой зависимости от успешной деятельности ее фагоцитов; если фагоциты терпят неудачу, блоха умирает.

Позднее в спор вмешался Элмрот Райт — ученый, победивший брюшной тиф. Он предположил, что основная цель антител и других гуморальных факторов — помочь фагоцитам в уничтожении вторгшихся организмов. В известном смысле такой подход к проблеме совпадает с современной точкой зрения на соотношение между гуморальными факторами и фагоцитами, хотя сейчас мы знаем, что иммунная реакция — нечто гораздо большее, чем простое сотрудничество антител и фагоцитов, к которым, кстати говоря, причисляются также клетки белой крови, или лейкоциты.

Райт был склонен преувеличивать роль фагоцитов. Кстати говоря, именно Райт послужил прототипом сэра Коленсоу Риджена, персонажа пьесы Бернарда Шоу «Дилемма доктора», в которой его доктрины резюмированы следующим образом: «Если разобраться, то истинно научное лечение от всех болезней только одно: стимулирование фагоцитов. Стимулируйте фа-

гоциты! Лекарства — обман». Это, конечно, авторская водянистость, но Элмрот Райт был действительно известен своим благосклонным отношением к попыткам «мобилизовать иммунологические гарнизоны»: он применял вакцинацию не просто в качестве профилактической меры, а как общий метод лечения инфекций. Он, по его словам, определял тип микробов, вызывающих местную инфекцию, культивировал их, убивал и вводил то, что получалось, пациенту в виде «аутовакцины». Он также восхвалял «доброкачественный гной» в хирургических ранах в процессе заживления, утверждая, будто гной — свидетельство активности в этом месте белых корpusкулов. А поскольку антисептические вещества того времени убивали не только бактерий, но и лейкоциты, он придерживался мнения, что их применение при инфицированных ранах не только бесполезно, но, быть может, и вредно.

Интересно вспомнить, что Александр Флеминг открыл пенициллин, работая в больнице Св. Марии в Паддингтоне (Лондон) именно под началом Элмрота Райта. Быть может, дальнейшее развитие антибиотиков шло так медленно именно потому, что призывы «Стимулируйте фагоциты! Лекарства — обман» едва ли способствовали разработке нового типа химиотерапии?

Элмрот Райт написал статью «Иммунитет» для очередного издания «Британской энциклопедии», вышедшего в 1929 году. Большая ее часть выдержана в духе компромиссного решения между проблемой «гуморальных факторов», выдвинутой немецкими учеными, и фагоцитарной теорией Мечникова. В остальном многое кажется удивительно старомодным, хотя писалось всего сорок лет назад. Совершенно ясно, однако, что основной вопрос науки об охране телесной индивидуальности (о самости) уже был осознан, но до сколько-нибудь приемлемого ответа было еще далеко. Райт пространно цитирует следующее рассуждение Эрлиха:

Если я беру морскую свинку, родной которой является Южная Америка, и ввожу ей абрин, яд, встречающийся исключительно в Африке (и, следовательно, с ним никогда не могли встретиться ни эта морская свинка, ни ее предки), и если я затем обнаруживаю, что моя морская свинка дает противоядие, связанное с абрином так же, как ключ с замком, могу ли я не прийти к выводу, что организм морской свинки особым образом

выработал противоядие, соответствующее данной разновидности введенного мною яда, проведя при этом искусный химический анализ и синтез, который затруднил бы способнейшего химика?

Эрлих правильно заключил, что единственный возможный ответ сводится к следующему: в организме животного должны существовать какие-то уже готовые «рецепторные» молекулы, которые соответствуют любому введенному яду. Он также верно предположил, что соответствие яда и рецептора отражает взаимное соответствие трехмерных структур молекул. Но о лимфоцитах он не упомянул, а о роли, которую целые клетки (за исключением фагоцитов) играют в иммунитете, нет даже намека. Между прочим, Райт ни разу не употребляет слова «антитело», хотя допускает, что клетки белой крови вырабатывают «вещества-двойники».

Если Эрлих, один из величайших ученых всех времен, правильно поставил самый трудный вопрос, то многие его немецкие коллеги неосознанно давали вполне правильные, как мы теперь считаем, ответы на ряд вопросов иммунологии. Лео Лёб, например, опубликовал в 1910 году весьма объемистую книгу под названием «Биологическая основа индивидуальности». В этой работе прямо указывалось, что лимфоциты являются теми клетками, которые каким-то образом проверяют индивидуальность антигенов. В 1890—1910 годах немецкие иммунологи производили аутотрансплантации, то есть удаляли кусок кожи или часть какого-либо органа и помещали его в другое место организма владельца. К 1905 году они осуществили даже пересадку почки собаке, установив, что аллотрансплантаты (органы, пересаженные между двумя животными одного вида) не могут служить методом лечения. Сам Эрлих указывал на недопустимость «ужасного аутоксикоза», то есть в определенном смысле разгадал возможность аутоиммунных расстройств.

Но начало новой эры в иммунологии было скрыто от взгляда большинства людей величайшим триумфом «вакцинаторов» старой закалки — разработкой вакцины против полиомиелита.

Полиомиелит (детский паралич) — вирусное заболевание, при котором вирусы специфически атакуют

нервные клетки, особенно нервы, контролирующие мышечную деятельность. Исход его может быть смертельным, но чаще всего у жертв полиомиелита наблюдается либо общий паралич, либо паралич одной из конечностей: из-за атрофии мышц человек не в состоянии пользоваться пораженной конечностью (или конечностями). От большинства других болезней, обрушивавшихся на человечество, полиомиелит отличается тем, что он обратил на себя внимание лишь в последние сто лет. Принято считать, что первая эпидемия случилась в 1887 году в Швеции, где было зарегистрировано 44 случая. Первая крупная эпидемия в США была отмечена в штате Вермонт в 1894 году (119 случаев), а эпидемия 1916 года, особенно затронувшая Нью-Йорк, принесла 27 000 случаев заболевания, в том числе 6000 смертельных.

Теперь мы понимаем, почему полиомиелит сопутствует современной «гигиенической» цивилизации: дело в том, что в детстве инфекция переносится очень легко, не тяжелее, чем расстройство желудка: многие из тех, кто родился до изобретения вакцины, несомненно, в раннем детстве переболели полиомиелитом, о чем их родители и не подозревали. Последствия гораздо серьезнее для тех, кто заболевает в ранней юности: именно в этой возрастной группе наиболее часты параличи. Жертвы полиомиелита на всю жизнь отмечены печатью болезни в виде паралича различной силы. Следы ее так же явны, как и оспины от черной оспы двести лет назад, но вдобавок они означают, что человек физически неполноценен.

На инфекционной стадии вирусы полиомиелита выводятся с калом, иными словами, полиомиелит в его паралитических формах, как ни парадоксально, — следствие хорошей канализации и налаженного водоснабжения. Выше мы отмечали, что английские солдаты и моряки нередко становились жертвами полиомиелита во время пребывания на Мальте, где подавляющее большинство населения встречается с вирусом в младенческом возрасте, легко переносит инфекцию и в опасном юношеском возрасте становится невосприимчивым к этой болезни. Молодые военнослужащие в детстве не встречались с вирусом и были лишены всякого иммунитета к нему, попадая в мест-

ность, где эти вирусы циркулируют постоянно, не нанося никакого вреда. Самые тяжелые удары полиомиелит обрушил на США с их широко развитой канализационной сетью.

Еще в 1908 году, проводя опыты по передаче полиомиелита животным, Ландштейнер установил, что он вызывается вирусом. Но многочисленные попытки найти средство лечения или профилактики полиомиелита кончались весьма плачевно. В 1934 году потерпели полную неудачу вакцины, приготовленные американскими учеными Колмером и Броди. В 1936—1937 годах появился метод Шульца, который заключался во вдувании сульфата цинка через нос; это вещество блокировало обонятельные нервы, через которые, как полагали, в организм проникают вирусы. Вирус всегда обнаруживали только в нервных клетках, а потому считали, что он должен продвигаться вдоль нервной системы, чтобы добраться до спинного мозга и двигательных нервов, где он затем размножается, вызывая паралич. Однако метод Шульца оказался неэффективным в предупреждении полиомиелита, к тому же его применение было чревато опасностью: судя по всему, он пагубно сказывался на обонянии, поэтому даже самые горячие сторонники этого метода не решились осуществить широкие программы. В 1938 году Ритэн предложил вливание физиологического раствора поваренной соли, но и от этого лечения вскоре отказались.

Между тем перед глазами медиков постоянно были жертвы полиомиелита, в том числе президент США Франклин Рузвельт (он заболел полиомиелитом в 1921 году). В 1938 году был основан Национальный фонд по борьбе с детским параличом, который мобилизовал общественность на борьбу с одной-единственной болезнью. Большинство прививок и вакцинаций до того времени проводились против болезней, которые (за исключением дифтерии) многими рассматривались как довольно экзотические (например, оспа, желтая лихорадка, бешенство и брюшной тиф). Полиомиелит же был болезнью родного города, болезнью ясных теплых дней в конце лета и начале осени.

Но время шло, Рузвельт умер, а никаких средств, достойных внимания, не появлялось. Только в 1949 году Джону Эндерсу удалось вырастить вирусы полиомиелита на культуре клеток из почек обезьяны. Наконец-то появилась возможность изучать вирус в лаборатории.

До конца 1949 года было сделано еще одно, правда, не столь ободряющее открытие. Бодиан и другие исследователи, в том числе австралийские ученые во главе с Макферланом Бэрнетом, доказали, что существует три отдельных типа вируса полиомиелита, отличающихся друг от друга в антигенном, а следовательно, и в иммунологическом отношении. Это означало, что для обеспечения полной защиты любая вакцина против полиомиелита должна содержать вирусы всех трех типов. Три года спустя тот же Бодиан, а сей раз совместно с Хорстманном, обнаружил вирус в кровотоке и тем самым положил конец представлению о том, будто вирусы передвигаются и размножаются исключительно в нервной системе. Шансы на разработку удачной вакцины тут же повысились.

И действительно, в том же 1952 году Джонас Солк приступил к разработке методов массового производства «убитой» вакцины, которую он приготавливал и изучал в лаборатории. В следующем году Солк провел первые опыты — естественно, в очень ограниченных масштабах, — вводя эту вакцину детям.

Тут наш рассказ несколько отклоняется от традиционного сюжета о научном достижении. Ибо другая группа ученых во главе с Копровским экспериментировала с совершенно другой, живой ослабленной вакциной. Эта группа исследователей работала в лаборатории одной из крупнейших в мире фармацевтических фирм. Штамм вирусов, которым пользовались Копровский и его коллеги, назывался штаммом Пёрл-Ривер (Жемчужной реки), по названию реки в штате Миссисипи, на берегу которой находилась лаборатория.

Итак, в 1952—1953 годах существовали две вакцины-соперницы. Ученые, врачи и деятели здравоохранения стояли перед трудной задачей: их решения могли основываться лишь на статистических данных. Но в отличие от эпидемии оспы, когда сравнительно легко доказать, что применение определенного лекарства

или кампания по вакцинации останавливают распространение инфекции, атаки полиомиелита непредсказуемы. Одни годы были «благополучными», другие — «плохими», одни местности страдали, другие не были затронуты. Поэтому только путем вакцинации, охватывающей сотни тысяч детей, можно было установить эффективность вакцины.

Это в свою очередь вызывало огромные трудности. Во-первых, осуществление такой гигантской кампании было сопряжено с огромными расходами. Во-вторых, введение живой вакцины большому числу людей было чревато опасностями. Насколько безвредной окажется такая вакцина при использовании в широких масштабах? Каков риск восстановления вирулентности ослабленных вирусов? Но, с другой стороны, убитая вакцина — разумеется, менее опасная — вряд ли могла дать столь длительный иммунитет, а надеяться на то, что вскоре после первой вакцинации люди осмелятся на повторную, было рискованно.

Руководители Национального фонда по борьбе с детским параличом предпочли длительному эффекту быстроту и безопасность. К концу 1953 года несколько фармацевтических фирм освоили производство убитой вакцины Солка. Первые массовые опыты начались в апреле 1954 года. Вакцинация проходила под статистическим контролем и была рассчитана на три месяца, но результаты ее предстояло получить нескоро. Вероятно, пришлось бы ждать не меньше года, прежде чем удалось бы выяснить, сколько детей не заболело полиомиелитом, и обосновать результаты статистическими данными. Но для защиты американских детей до наступления «сезона полиомиелита» 1955 года надо было сделать им прививки в самом начале года, то есть примерно в то время, когда стали бы известны результаты массового опыта. Если же в 1955 году вакцину предполагалось применить сколько-нибудь широко, ее промышленное производство следовало наладить задолго до того, как будут объявлены результаты опыта. Руководители Фонда решили заказать в 1954 году 27 миллионов доз вакцины для использования в 1955 году. Это означало, что опыт 1954 года должен был дать благоприятные результаты.

Они стали известны 12 апреля 1955 года в Анн-

Арборе, штат Мичиган. Несомненно, при пробной вакцинации в начале лета 1954 года вакцина Солка обнаружила совершенно явный и удовлетворительный профилактический эффект против полиомиелита. Однако вопреки традиционной публикации в профессиональном или академическом журнале с подробным описанием использованного метода и полученных статистических данных, без повторных экспериментов в других лабораториях результаты первого массового опыта с вакциной Солка были объявлены на пресс-конференции, транслировавшейся по телевидению: вся страна напряженно ждала ответа на вопрос, можно ли справиться со страшной болезнью, от которой не застрахован никто. Судя по обнадеживающим результатам, с бедствием должны были покончить.

Применение ранее заказанных 27 миллионов доз началось немедленно после пресс-конференции в Анн-Арборе. И тут разразилась катастрофа. Начали поступать сообщения о случаях полиомиелита сразу же после вакцинации. Некоторое время врачи надеялись, что больные заразились еще до прививки. Но когда в мае продолжали идти сообщения о вспышках болезни, сомнений не оставалось: полиомиелит был вызван самой вакцинацией. Объяснение могло быть только одно: в каких-то дозах (а их было 27 миллионов!) вирус не был окончательно убит. Предстояло выяснить причину: то ли имеется слабое место в самом процессе, то ли на одном из предприятий пренебрегли мерами безопасности и контролем за качеством. Как показало расследование, во всех случаях, когда имелось подозрение на болезнетворность вакцины, прививочный материал поступал от одного и того же изготовителя.

После того как были приняты усиленные меры предосторожности на производстве, вакцинацию продолжили. Упорство оказалось оправданным: сообщений о случаях полиомиелита после вакцинации больше не поступало, кампания развивалась успешно. В следующем, 1956 году вакцину Солка в широких масштабах применяли уже не только в США, но и в Канаде и ряде европейских стран. Убитая вакцина явно побеждала.

Между тем у Копровского и Кокса исследования

с живой вакциной подвигались туго: одна из трудностей состояла в обеспечении защиты против всех трех типов полиомиелита. Так же трудно было найти районы для проведения массовых испытаний. Проблема усугубилась быстрым распространением вакцины Солка. Только к 1958 году Копровскому удалось провести опыты в Конго, но результаты их практически невозможно было проконтролировать. Еще до этого, в 1957 году, профессор Дик из Университета в Белфасте выступил с критикой живой вакцины. В том же году комитет ВОЗ (Всемирной Организации Здравоохранения), который рассматривал сравнительные достоинства убитой и живой вакцины, обнародовал свой несколько туманный доклад. Между тем одна страна за другой брала на вооружение вакцину Солка. В этом ажиотаже мало кто обратил внимание на глубоко научную заметку, автор которой, некто Сэбин, объявил о некоторых успешных результатах применения живой вакцины на 133 пациентах в 1956 году — триумфальном для вакцины Солка.

В 1959 году Копровский и Кокс продолжали исследования порознь. Опыт Копровского в Конго был встречен с некоторым недоверием. Опыты Кокса в Берлине и Дэйд-Кантри (штат Флорида) в 1960 году дали сомнительные результаты, появились даже намеки на связанную с ними опасность. В том же году официальные круги США высказались в пользу штамма ослабленных вирусов Сэбина; в то время это было особенно важно, поскольку живая вакцина Сэбина получила весьма осторожное признание научной общественности. Однако окончательно весы склонились в ее пользу после того, как в Советском Союзе и странах Восточной Европы была начата широкая иммунизация населения вакциной Сэбина.

В 1961 году появились сомнения относительно длительности действия вакцины Солка. То, что убитые вакцины дают более кратковременный иммунитет по сравнению с живыми, было известно давно, а с точки зрения защиты населения вакцина, требующая регулярных повторных инъекций, явно проигрывает по сравнению с однократной процедурой. Вот почему к 1962 году для борьбы с полиомиелитом США стали применять живую вакцину Сэбина. Великобритания

и большинство европейских стран также приняли ее для повседневного использования; в Советском Союзе продолжались успешные кампании в масштабах страны. Как все теперь знают, вакцина Сэбина одержала окончательную победу, а поскольку это была первая живая вакцина, примененная на благо огромного числа людей, мы вправе сказать: это был важнейший шаг в иммунологии.

За этой работой последовали применения живых вакцин против кори и краснухи (вакцина против кори появилась в 1969 году). В связи с этим хотелось бы отметить поразительное усовершенствование мер безопасности и контроля. При проведении в Великобритании массовых прививок против кори с использованием двух соперничавших вакцин удалось выявить разную степень их безопасности: одна вакцина давала нежелательную реакцию в одном случае из миллиона, другая — в одном случае из полумиллиона. Менее надежная вакцина была изъята из обращения. В соревновании по программе противокоревых прививок участвовала также убитая вакцина. После опытов с вакцинами полиомиелита убитая противокоревая вакцина очень скоро оказалась не в чести, так как ученые убедились в эффективности живых вакцин.

Недавно была разработана вакцина против свинки. Она уже применяется в США, но пока не завоевала всеобщего признания. Тем не менее она завершает ряд вакцин против наиболее распространенных детских болезней. Можно также приготовить противогриппозные вакцины; многие уже производятся и широко применяются в ряде стран. Но из-за способности вируса гриппа к быстрому антигенному видоизменению (возможно потому, что вирусы гриппа, подобно растениям, могут скрещиваться) приходится преследовать все новые мутанты. Грипп настолько быстро распространяется — в конце 60-х годов азиатский грипп охватил всю планету за считанные месяцы, — что широкие программы промышленного производства вакцин против новых вариантов вируса гриппа, по видимому, неизменно будут терпеть поражение от фактора времени.

В дальнейшем могут появиться вакцины против венерических болезней, которые быстро выдвигаются

в число самых распространенных в «развитом» мире заболеваний. Недавнее открытие возможного возбудителя инфекционного гепатита (желтухи) позволяет надеяться, что и против него будет выработана вакцина. Что же касается программы иммунизации, направленной против вирусов, вызывающих рак, то представляется бессмысленным строить какие-либо догадки до тех пор, пока не будет доказано, что те или иные виды рака или лейкоза у человека вызываются инфекционными возбудителями.

Поскольку живые вакцины обеспечивают длительный или даже пожизненный иммунитет, важнейшая стратегическая особенность их разработки состоит в том, что становится мыслимой иммунизации всего населения той или иной страны или даже группы стран. Следовательно, данный вирус можно устранить на такой срок, что он вообще прекратит свое существование,— если только не найдет другой популяции для паразитирования среди птиц, диких животных или домашнего скота. Если жизнь на нашей планете и в самом деле представляет собой борьбу между спиральными молекулами различных типов за исключительное право пользования химическими веществами, то молекулы нашего типа, по-видимому, одержали на этом фронте важную победу. Но — и это очень серьезное «но» — не ясно, выигрывает ли вирус в эволюционном смысле, вызывая смертельную болезнь в завоеванном организме, ибо, убивая живые клетки, необходимые ему для размножения, он, как можно полагать, вредит самому себе в отдаленном будущем. Идеальным, «с точки зрения» вируса, положением является легко протекающая инфекция, при которой он мог бы продолжать паразитировать в организме, не вызывая окончательной гибели его клеток.

Разработка живых вакцин в последние два десятка лет при всей ее несомненной важности едва ли способствовала прогрессу иммунологии как науки о самости. С точки зрения иммунологической теории это прямое продолжение старой иммунологии было отклонением в сторону. Критический момент наступил с открытием антибиотиков, которые, как казалось, означали конец иммунологии. К этому периоду мы и перейдем.

Рождение теории самости

Иммунология как наука достигла поворотного пункта в 1945—1950 годы. Именно в этот период она перестала быть только технологией профилактической медицины и превратилась в важную научную дисциплину: ее гипотезы поддавались опытной проверке, а суть прикладных областей заключалась не только в предупреждении инфекционных заболеваний. Теоретические основы иммунологии открыли путь к хирургии пересадок, к новым представлениям о раке и возможных способах лечения опухолей, к новым средствам против аллергии, а также к спасительным методам предупреждения таких явлений, как рождение «резусных детей».

Этот удивительный расцвет новой науки во многом объяснялся отказом от устаревшей технологии, по крайней мере в том, что касалось теории. В годы войны иммунологи активно действовали. Покинув лаборатории и клиники, они занимались неотложными медицинскими проблемами, которые возникли перед лицом мировой катастрофы: эпидемиями в армии и среди широких масс населения, подготовкой защиты против возможных эпидемий гриппа (опасались, что грипп обрушится на весь мир так же, как после первой мировой войны, когда эпидемии испанки унесли больше людей, чем все сражения на фронтах).

К концу войны в США была получена убитая вакцина против гриппа, которая оказалась достаточно эффективной, в связи с чем от попыток получить живые вакцины практически отказались. В Англии вско-

ре после войны началась борьба с обычной простудой. Казалось, на долю иммунологов остались лишь полиомиелит и детские болезни вроде кори и коклюша.

Еще более угнетающе на иммунологов действовало открытие антибиотиков. В начале 40-х годов впервые был произведен пенициллин в широких масштабах. Вскоре после войны появилась масса антибиотиков «широкого спектра», которые оказывали такое же или более сильное действие, чем пенициллин. В те дни мы еще не сознавали, насколько распространенным окажется повышение бактериальной сопротивляемости антибиотикам, и поэтому казалось, что проблема инфекционных заболеваний решена. На долю иммунологов почти ничего не оставалось, а то, что осталось, не очень вдохновляло умы. По признанию Джона Хэмфри, «с появлением антибиотиков старая иммунология почти что умерла». Сам он согласился заведовать небольшим иммунологическим отделением только потому, что был, выражаясь его же словами, «научным оппортунистом» и предполагал, что существуют какие-то пути раскрытия ведущего иммунного механизма, которого другие почти не замечали.

В то время ученые сосредоточили интерес на совсем других областях биологической науки. Биохимия и детальные генетические исследования на бактериях заложили фундамент молекулярной биологии. Началось возведение самого здания. В ходе работ Уотсон и Крик выяснили структуру ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), генетического материала всех живых организмов. В сознание людей начало внедряться представление о жизни как о доступной пониманию физико-химической системе (это представление мы попытались изложить в вводных главах нашей книги, говоря о борьбе соперничающих спиральных молекул).

Однако по крайней мере в одном отношении иммунология причастна к рождению той огромной волны энтузиазма и открытий в биологии, которая знаменует собой самые значительные достижения в науке за последние двадцать лет. Она обеспечила переход от отдельных чисто иммунологических исследований по изменению болезнетворных организмов к осознанию

того факта, что на этих организмах в сравнительно простых, доступных в то время лабораторных условиях можно изучать подлинные механизмы генетики и наследственности. Из работ бактериальных генетиков выросло обобщенное представление о генетических механизмах. Однако можно почти с уверенностью сказать, что современные теории иммунологов не могли появиться раньше, чем молекулярная биология обеспечила систему для понимания химической основы наследственности и установила, что макромолекулы работают в какой-то степени благодаря своей трехмерной структуре.

В тех областях, где ныне смыкаются, взаимодействуют и взаимообогащаются бактериальная генетика, молекулярная биология, биохимия и иммунология, работало немало выдающихся ученых. Но самой яркой звездой, человеком, жизнь которого как бы соединяет все эти области, является австралийский ученый Макферлан Бэрнет, чье имя уже не раз встречалось в этой книге. Можно с полным основанием утверждать, что именно он одним из первых открыл возможность изучения бактериальной генетики; за участие в открытии иммунологической толерантности Бэрнет был удостоен Нобелевской премии. Сейчас его теория селекции клонов как основы иммунного механизма, по-видимому, торжествует, хотя по сравнению с первоначальным вариантом ее детали изменились.

Подробности зарождения бактериальной генетики едва ли имеют большое значение для рассказа об иммунологии — лишь в той мере, в какой они касаются личности самого Бэрнета; впрочем, и в его жизни эта тема не занимает значительного места. В начале 20-х годов, будучи молодым врачом и занимаясь клинической бактериологией в Мельбурнской больнице, Макферлан Бэрнет прочитал об открытии бактериофагов французским ученым д'Эррелем (1917), работавшим в Пастеровском институте. Бактериофаги, которых теперь чаще называют просто «фагами», — это, в сущности, вирусы, инфицирующие бактерии. Поскольку они очень малы и просты по сравнению с любыми живыми клеточными системами, раскрыть их тайны относительно нетрудно, и в последние пять лет фаги широко использовались для расшифровки

генетического кода. В обязанности Бэрнета входило выполнение лабораторных анализов мочи: как и предполагается, он разбрызгивал небольшие ее количества на чашке с агаром, а затем помещал чашку в тепло. На другой день всюду, куда попали капли мочи, отчетливо наблюдался рост бактерий; распознать организм, вызвавший у пациента пиелит, было делом простой техники.

Но гораздо интереснее было другое: на культуре имелись две обширные, очень типичные прогалины, образованные бактериофагами. Выделить фаги из одного такого пятна не составляло труда, однако важно не это. Меня поразило, что пятна бактериофагов (то есть пустые места на культуре, где рост бактерий приостановлен вирусами), очевидно, время от времени наблюдались в бактериальных культурах с тех пор, как Кох впервые разработал желеобразную среду для выращивания бактерий. Видимо, никто не придавал значения этим прогалинам и не разглядел, что феномен срочно нуждается в исследовании — ведь даже опытный ученый не сразу схватывает смысл неожиданного явления. В биологии же постоянно происходят незначительные отклонения от ожидаемого. Большинство из них не играет никакой роли, и потому изучать их все подряд было бы бессмысленной тратой времени. Но среди них могут оказаться и ключевые, служащие толчком к открытию. После того как открытие сделано, это очевидно всем, но первоклассного ученого именно то и отличает, что он умеет правильно решить, каким ключом воспользоваться, а какой отбросить за явной непригодностью¹.

Так почти полвека спустя Бэрнет описывал событие, которое произошло в 1923 году и во многом определило направление его научных поисков.

По мнению д'Эрелля, существовал всего один тип бактериофагов. Бэрнет догадывался, что их много. Он стал собирать образцы, где только мог, — от пациентов, из лабораторных культур, а также из помета домашнего скота и птицы. С помощью иммунологических методов он показал, что эти типы, несомненно, различны: так, он вводил кролику фаги X, против которых в организме животного вырабатывались антитела (по тогдашней терминологии — антисыворотка); последние убивали фагов X на лабораторной чашке, в то время как другие фаги оставались невредимыми. Их обозначали как фаги Y, а затем, повторяя всю операцию, отделяли от них фаги Z, и так далее, пока не удалось распознать по меньшей мере десятков

¹ Burnet M., *Changing Patterns*, London, 1968, pp. 53—54.

различных групп фагов. Около двадцати лет своей научной карьеры Бэрнет посвятил бактериофагам, но пик его исследований приходится на начало 30-х годов, когда он изучал тип фагов, поражающих бактерии мышинного тифа. Никакими методами не удавалось излечить лабораторный штамм тифозных бактерий от этой болезни: в них сохранялись следы фагов. Однако, когда бактериальные клетки разбивались другим типом фагов, которые специально вводились с этой целью, следов постоянно воспроизводившегося фага не отмечалось. Это навело Бэрнета на мысль, что инфекционные фаги каким-то образом комбинируются с генетическим материалом бактерий и размножаются параллельно с бактериями до тех пор, пока какой-либо фактор внешней среды не изменит положения. После этого фаги внезапно начинают размножаться в ином темпе, чем бактерии, и в итоге становятся настоящими паразитами в клетках-хозяевах, что внешне выглядит как инфекционное заболевание.

В 1963 году Гунтер Стент писал, что работы Бэрнета, а также венгерского биохимика Шлезингера в начале 30-х годов «предвосхитили взлет бактериальной генетики и молекулярной биологии — дисциплин, которым лишь четверть века спустя было суждено достигнуть апогея... В 1936 году безвременная смерть Шлезингера прервала его работу, а Бэрнет, оставив бактериофаги, сосредоточил свое внимание на вирусах животных. Поскольку никто из коллег или учеников не продолжил их подлинно новаторских опытов с бактериальными вирусами, современная история этих исследований начинается только с 1938 года, когда Макс Дэлбрюк возобновил работу в данной области». Впрочем, и Бэрнет сохранил к ней известный теоретический интерес, предсказав в 1944 году, что «изучение генетики микроорганизмов покажет, что механизмы наследственности бактерий поддаются точной количественной оценке и могут дать сведения величайшей важности для истолкования эволюции органической жизни». И он оказался прав.

Но все же основным объектом внимания австралийского ученого стали вирусы животных — во многом потому, что в 1932—1933 годах он работал с груп-

пой вирусологов в Гэмпстеде (Лондон). И хотя он не входил в состав ученых, которым впервые удалось выделить вирус гриппа, заразив этой болезнью хомяков, но был достаточно к ним близок. Недаром один из них с гордостью сообщил ему: «Хомяки чихают!» Возвратившись в Мельбурн, Бэрнет сосредоточил свое внимание на изучении гриппа. И на сей раз детали его работы не имеют прямого отношения к развитию иммунологических теорий, однако разработанные им приемы оказали на них большое влияние.

Главным техническим достижением Бэрнета была разработка методов культуры эмбрионов цыплят. Развив открытие американского ученого Гудпэйстера, он научился выращивать вирусы в куриных яйцах. В 1935 году, во время эпидемии, Бэрнет получил вирусы гриппа от медсестер Мельбурнской больницы, выделил их, введя хомякам, а затем ввел капли инфицированной жидкости под скорлупу на зародышевые оболочки цыплят, развивавшихся внутри яйца. Понадобилось примерно двадцать переносов из одного яйца в другое, прежде чем по пятнам и утолщенным бляшкам на оболочках можно было судить о том, что вирус приспособился к новой среде. С увеличением переносов пятен становилось больше. Итак, Бэрнет добился успеха: он заставил хотя бы один штамм вирусов человеческого гриппа расти на оболочке зародыша цыпленка. Тем самым он получил возможность с помощью этого метода изучать и подсчитывать количество антител в организме человека. Начинание Бэрнета подхватили ученые других стран. Дальнейшие открытия частично принадлежат самому Бэрнету, частично — другим исследователям. К концу второй мировой войны, когда Бэрнет пытался создать живую ослабленную противогриппозную вакцину, было установлено, что, приспособливаясь к росту на оболочке яйца, вирус гриппа одновременно становится более вирулентным для цыплят. Кроме того, оказалось, что его можно также выращивать в самом зародыше цыпленка, а также в амниотической (околоплодной) жидкости, окружающей эмбрион. Вирус, взятый непосредственно от человека, также способен расти в амниотической жидкости, но в аллантоидной жидкости — внешней «водной оболочке» яйца — он

развиваться не будет, если до этого в течение двух-трех дней не размножился в амниотической жидкости — внутренней «водной оболочке». С помощью этих приемов и иммунологического типирования вирусов, выращенных таким путем, удалось выяснить, что чума свиней и птиц вызывается теми же вирусами, что и грипп у человека. Более того, как оказалось, и сам грипп вызывается по меньшей мере двумя большими группами вирусов, так называемыми группами А и В, различными в антигенном отношении. Следовательно, для изготовления вакцины, которая смогла бы защитить людей от гриппа, требовалось использовать ослабленные вирусы обеих групп.

К этому времени (речь идет о 1945 году) Бэрнет получил мировое признание как один из авторитетнейших ученых в области вирусологии и иммунологии. Ему предлагали различные посты как в США, так и в Англии, он был награжден медалями в обеих странах. Но, будучи патриотом, он предпочел возглавить Научно-исследовательский медицинский институт имени Уолтера и Элизы Холл в Мельбурне, где проводились его основные исследования. Рассказывая о том, как он отклонил предложение Гарвардского университета, Бэрнет пишет:

Быть может, кому-нибудь это покажется странным, но я испытываю глубокую привязанность к Австралии. Мне всегда претило высокомерное отношение англичан к жителям колоний, которое было столь явным в довоенные годы и не совсем исчезло даже сейчас. Я был необычайно щедро вознагражден академическими кругами Англии и США, но я — австралиец, и во всей моей работе был дополнительный стимул, который можно выразить пословицей: «И мы не лыком шиты»¹.

Позже эта позиция стала важным элементом всей деятельности Бэрнета. Он использовал свое огромное влияние для того, чтобы стимулировать развитие научных исследований соотечественников, и теперь Австралию можно с уверенностью назвать самой развитой в научном отношении страной южного полушария.

Но наряду со стимулом «научного патриотизма» существовали и другие причины, позволившие его во-

¹ Burnet M., Changing Patterns, London, 1968, p. 43.

ображению совершать скачки, которые мы называем открытиями. Как пишет сам Бэрнет, вспоминая юность, проведенную в начале века в провинциальных городках штата Виктория, где его отец работал банковским служащим, «по природе своей я — эколог, натуралист, буквоед, охотник за мелочами, мимо которых проходят другие». В его семье не было ученых, как, впрочем, не было их и в других семьях, живших в сельских районах Австралии семь десятков лет назад. Он был просто умным мальчиком, не обнаруживавшим никаких определенных склонностей. Но вместе с большой долей шотландской крови его семья унаследовала шотландские традиции и веру в образование. Вот почему, окончив местные школы, Бэрнет поступил в колледж, а затем в Мельбурнский университет, намереваясь стать врачом. По его собственному признанию, он рос застенчивым и нелюдимым, а его всепоглощающей страстью было коллекционирование жуков, развившееся до уровня полупрофессионального занятия. Так постепенно складывалась личность этого ученого, отличительную черту которого составляет привычка соотносить интересующие его явления с общим ходом эволюции. Трудно сказать, чем это объясняется: духовным ли одиночеством мальчика, или его близостью к природе, или же, наконец, прилежным изучением жуков. Как бы то ни было, в итоге он попытался найти эволюционную перспективу, в которую можно было бы поместить жуков, бактериофагов, вирусов или заинтересовавшие его антитела.

В 1968 году, ко времени нашей кратковременной встречи в Лондоне, Бэрнет удалился от академической и экспериментальной работы и возглавил Фонд Содружества наций, финансирующий ценные научно-технические программы.

Бэрнет считает, что толчком к размышлениям, которые в итоге привели его к открытию иммунологической толерантности, послужила книга «Биологические аспекты инфекционных заболеваний». Он взялся за нее в 1937 году, а опубликовал в 1940 году. В ней Бэрнет пытался «рассмотреть процесс в целом с последовательно экологической и эволюционной точек зрения». Начинается книга с вопроса: «Что

произошло, когда первозданная амеба впервые обнаружила, что может жить, заглатывая и переваривая более мелкие микроорганизмы, такие же одноклеточные, как и она сама?» Каким-то образом, размышлял ученый, один организм должен химически разлагать другой, не нанося ущерба самому себе. А это, по-видимому, привело к необходимости какого-то химического определения «своего» и «несвоего». (Мы уже знаем, что первые немецкие иммунологи, в частности Лёб, задумывались над этой проблемой тридцатью годами раньше Бэрнета.)

В конце 30-х годов ученые уже не сомневались в том, что образование антител составляет суть иммунной реакции, хотя и не могли подкрепить свои догадки сколько-нибудь удовлетворительной теорией. Как раз в те годы только что была побеждена дифтерия, систематически убивавшая тысячи детей, и исследователи задумались над реакцией Шика. Заключение она в следующем. Ребенку вводили подкожно очень малое количество дифтерийного токсина. Если ребенок уже перенес дифтерию в слабой форме, то его организм подвергся действию определенного количества токсина, выработанного дифтерийными бациллами (а при дифтерии именно токсин наносит вред человеческому организму). У такого ребенка выработались антитела против токсина — антитоксин, и в этом случае реакция Шика не вызовет внешних симптомов, ибо токсин нейтрализуется антитоксином. У ребенка же, не иммунизированного против дифтерийного токсина естественным путем, в месте инъекции появится красный воспаленный волдырь: значит, ему необходима вакцинация против дифтерии.

В ходе исследований ученые установили, что антитела вырабатываются не только против организмов, но и против токсинов, клеток (эритроциты барана) и веществ (белок яйца). Далее стало известно, что антитоксин — это белковая молекула из общего класса глобулинов, обычно находящихся в крови; предполагалось также, что все антитела в свою очередь являются глобулинами, иначе говоря, белковыми молекулами. Кроме того, ученые выяснили, что антитоксин действует путем прочного соединения с токсином: обволакивая токсин, он добивается его нейтрализации

и делает его поверхность «своей» для остальной части организма.

На этом основании ученые могли сделать вывод о том, что благодаря полному взаимосочетанию двух молекул антитело взаимодействует с антигеном, как ключ с замком. Поскольку в те времена было невозможно до инфекции или иммунизации обнаружить присутствие в организме антител против дифтерийных токсинов и поскольку после иммунизации антитоксин появлялся в больших количествах, оставалось предположить, как это и сделал Бэрнет в 1937 году, что антиген (токсин) представляет собой своего рода модель, а организм вырабатывает защитный антитоксин (антитело), соответствующий токсину, как ключ замку. Переводя все сказанное на язык современной науки, Бэрнет принял «инструктивную» теорию, суть которой заключается в следующем: своим проникновением и физическим присутствием антиген «инструктирует» организм относительно структуры антител, которые тот должен выработать для нейтрализации этого антигена.

В своей книге Бэрнет высказал две весьма важные идеи. Во-первых, он предположил, что «инструктирование» происходит на клеточном уровне. Иными словами, поступающий антиген сообщает о своей структуре клеткам, ответственным за производство антител, а не самим молекулам антител. Во-вторых (и это предположение особенно важно, поскольку оно имело большое значение для будущего), он впервые ввел понятие о способности клеток, вырабатывающих антитела, производить дочерние клетки, которые в свою очередь вырабатывают такие же антитела, как и родительские клетки.

В своей автобиографической книге «Меняющиеся стереотипы», на которую мы неоднократно ссылались, Бэрнет признается, насколько в те годы он был далек от того, что ныне и мы и он считаем истиной: «Я предположил, что антитела производятся макрофагами, фагоцитарными клетками, находящимися в селезенке и лимфатических узлах. Лимфоциты, играющие такую важную роль в любой современной теории, представлялись просто клетками „с неясной функцией”».

Так продолжалось около десяти лет. Иммунологи наряду с другими учеными принимали активное участие в военных усилиях своих стран. В ходе проводившихся исследований были получены весьма ценные научные данные об иммунных феноменах и производстве антител: во многом это был побочный результат разработки вакцин для армии. «Инструктивная» теория производства антител выдержала теоретическую проверку и получила поддержку таких выдающихся авторитетов, как Лайнус Полинг, блистательный химик, лауреат Нобелевской премии. «В результате иммунологических исследований совершенно безотносительно к их практической значимости накопилось достаточно упорядоченных и согласующихся между собой данных, что побуждало химиков, биохимиков, генетиков и других ученых попробовать в этой области собственные методы». Эти слова взяты нами из учебника «Иммунология для изучающих медицину», принадлежащего перу Хэмфри и Уайта. «Пришло время,— продолжают авторы,— свести эти факты в некую общую теорию. Любая гипотеза должна была объяснить не только, как и почему введение инородного антигенного материала вызывает иммунную реакцию, но и чем объясняется отсутствие реакции на составные части собственного организма животного, которые для других особей были бы действенными антигенами»¹.

В 1946—1949 годах стали известны три ряда интересных фактов. Во-первых, Оуэн открыл, что в кровотоке телят-близнецов, даже не идентичных, имеются красные клетки, генетически принадлежащие обеим особям. Это объясняется особенностью плаценты у коров: в редких случаях развития телят-близнецов оба получают кровь через единственную сросшуюся плаценту. Таким образом, их кровотоки до рождения могут смешиваться. Оуэн показал, что у неидентичных телят-близнецов клетки красной крови одного можно будет в течение всей жизни обнаружить у другого, и наоборот. В то же время у телят-неблизнецов при введении клеток красной крови от одной особи к другой

¹ Humphrey J., White R., Immunology for Medical Students, London, 1969, pp. 30—31.

у последней неизменно вырабатываются антитела, которые разрушают клетки красной крови от первой особи. Иными словами, телята-близнецы взаимно толерантны по линии клеток красной крови. Таково было одно направление исследований.

Другое направление было стимулировано исследованием самого Бэрнета — выращиванием вирусов гриппа в зародышах цыплят. Как было установлено, взрослые куры заражаются гриппом, при этом у них вырабатываются антитела против вирусов. Цыплята же, вылупившиеся из яиц, в аллантоидной жидкости которых выращивались вирусы гриппа (а их в аллантоидной полости насчитывались миллионы), росли и развивались, не производя антител против гриппа. Для проверки Бэрнет использовал другие антигены, в частности эритроциты барана, и вновь обнаружил, что у цыплят не вырабатываются антитела против антигена, вводившегося в зародыш. Итак, было установлено, что существует период роста, во время которого антитела формироваться не могут.

Наконец, ученые располагали данными о болезни лабораторных мышей, называемой лимфоцитарным хориоменингитом (ЛХМ). В 1937 году ею серьезно заболел Р. Шоуп, ученый, известный своим вкладом в развитие вирусной теории рака. Как оказалось, мыши, зараженные вирусом ЛХМ до рождения, прекрасно живут и не реагируют на вирусы, несмотря на их постоянное присутствие и размножение в клетках организма. Стоило, однако, перенести кровь зараженной особи в мозг другой мыши того же генотипа, но не зараженной до рождения, как мышь-реципиент умирала от ЛХМ.

В 1949 году Бэрнет совместно с другим мельбурнским ученым Фрэнком Феннером опубликовал монографию о производстве антител, где говорилось, что толерантность к данному антигену можно вызвать искусственно, путем введения антигена животному до рождения. За эту теорию Бэрнет вместе с Медавара в 1960 году был удостоен Нобелевской премии. Судьба, однако, не удержалась, чтобы не поиронизировать над обоими учеными. Самому Бэрнету не удалось экспериментально доказать свою гипотезу — это сделал Медавар. Но Бэрнет совершенно справедливо

отмечал, что его предположение об искусственно вызванной иммунологической толерантности было лишь вехой на пути к гораздо более важной теории — теории селекции клонов как основы иммунной реакции, между тем как за эту теорию Нобелевской премии ему не дали!

Разумеется, Бэрнет пытался экспериментально вызвать искусственную толерантность, но потерпел неудачу. Попробуем разобраться — почему. Ученый вводил зародышам цыплят дозы вирусов гриппа. Он продельывал это на протяжении многих лет и знал, что подопытные цыплята нормально растут без антител против вирусов. Но это не была толерантность: когда он ввел этим же цыплятам, только выросшим, вирусы гриппа, антитела стали вырабатываться у них самым обычным образом. При использовании других антигенов получались сходные результаты. Они были опубликованы. Дело же заключается в том, что для создания толерантности недостаточно ввести в зародыш антигены до приобретения им способности к выработке антител: чтобы толерантность сохранилась у взрослого животного, необходимо их постоянное присутствие в организме реципиента. Образно говоря, чтобы быть действенным, обман должен быть постоянным.

Так сложилось, что Медавар работал с кожными трансплантатами. В этом случае, естественно, антигены донорских клеток трансплантата постоянно присутствуют в системе реципиента и тем самым поддерживают «обман», впрочем, об этом подробнее мы поговорим в следующей главе.

Сейчас же необходимо ввести в наш рассказ еще два элемента. Дальнейшие исследования показали, что толерантность к инородным антигенам можно навести не только инъекцией до рождения. Например, у взрослых животных она может быть вызвана гигантскими дозами антигена, которые, как полагали, подавляют защитные механизмы, причем эту толерантность можно поддерживать повторными введениями антигена.

Второй элемент возвращает нас к представлениям о «своем» и «несвоем». Толерантность, искусственно наведенная инъекцией до рождения, по сути дела, со-

стоит в следующем: организм заставляют принять инородный антиген как «свой», вводя его до того, как полностью вступит в действие система «самораспознавания». Пока антиген остается в системе, организм продолжает рассматривать его как свой, поскольку его «приучили» к этому на активной стадии процесса обучения. Мы не знаем, что это за процесс, но, очевидно, благодаря ему организм учится не нападать на те составные части, которые присутствуют в нем в это время. Не исключено, что по своей природе такое «обучение» сходно с процессом подавления, который, по предположениям, вызывает толерантность у взрослой особи: антигенов так много, что все лимфоциты, несущие соответствующие антитела, «брошены в бой». Подобным же образом лимфоциты, возникающие в самом начале процесса обучения и несущие антитела против собственных антигенов организма, как видно, «пускаются в расход» огромными количествами этих антигенов.

Эти два замечания иллюстрируют всю важность гипотезы Бэрнета, хотя то, к чему она привела, оказалось еще важнее. Сошлемся на учебник:

Хотя механизм все еще не вполне ясен и, вероятно, не так прост, как первоначально представляли Бэрнет и Феннер, правильность их предсказания позволила не только открыть в иммунологии новую главу величайшей потенциальной важности, но и указало, что к иммунологическим явлениям можно плодотворно подходить с широких теоретических позиций. Уже одно это дало мощнейший дополнительный стимул исследованиям о глубинной природе иммунной реакции¹.

Иными словами, открытие иммунологической толерантности, важное не только само по себе, вновь привлекло к иммунологии ряд лучших научных умов.

А Бэрнет вернулся «назад к яйцу», ибо следующее кардинальное положение иммунологической теории было выведено на основании опытов с зародышами цыплят. Датский ученый Симонсен открыл явление, которое не заметили в своих исследованиях Медавара и его сотрудники: так называемую реакцию «трансплантат против хозяина». Животное-реципиент обычно отторгает трансплантат посредством иммунных

¹ Цитируется по уже упомянутой книге Хэмфри и Уайта.

реакций; аналогично ткань трансплантата, обладающая донорским иммунным механизмом или его частью, будет пытаться отторгнуть новый организм с помощью собственной иммунной реакции. Симонсен открыл это явление не при пересадках кожи, а при введении крови курицы в зародыш цыпленка, через одну из вен эмбриона, внутрь яйца. Он заметил, что в селезенке зародыша появляются крупные узелки белого цвета. Однако, когда кровь брали от курицы очень чистой генетической линии и вводили в зародыш той же линии, узелки в селезенке отсутствовали. Действительно, если курица и яйцо были настолько родственны в генетическом отношении, что ткани обоих обладали одними и теми же антигенами, то трансплантат крови не реагировал на нового хозяина — эмбрион.

В Мельбурнской лаборатории Бэрнета то же, только иным путем, доказала одна из его сотрудниц, американка д-р Джорджи Бойер. Она показала, что при разбрызгивании клеток крови курицы по внешней мембране зародыша цыпленка (той самой, на которой Бэрнет начинал выращивать вирусы гриппа) появляются белые пятнышки, различные настолько, что их можно сосчитать. Бэрнет воспользовался техникой Бойер и провел собственноручно, за лабораторным столом, заключительную часть исследования. Он выяснил, что это реакция типа «трансплантат против хозяина». Более того, он доказал, что «пятнышки» образуются клетками белой крови курицы и что последние размножаются в районе реакции: размножение клеток составляет жизненно важную часть иммунного ответа.

По словам самого Бэрнета, последним звеном в этой «цепи идей» стало открытие другого датского иммунолога, Йерне, который обнаружил, что в организме лошади до введения того или иного бактериофага уже присутствуют измеримые количества антител против него. Йерне выдвинул догадку, что в организме всех животных в небольшом количестве имеются антитела, специфичные по отношению ко всем антигенам, и что при встрече с соответствующим антигеном эти естественные антитела взаимодействуют с ним. Будучи подхвачен фагоцитарными клетка-

ми, он каким-то образом побуждает их к дальнейшему образованию антител. Догадка Йерне объясняла толерантность, но не вязалась с представлениями о том, каким образом в организме вырабатываются белки (антитело — это белок), и никак не объясняла наличия естественных антител. В 1955 году Бэрнет встретился с Йерне. Он не мог принять теорию датского ученого целиком, хотя собранные последним данные произвели на него сильное впечатление. Два года спустя, в 1957 году, в знаменитой статье «Видоизменение теории Йерне о производстве антител с введением понятия клонового отбора» Бэрнет заложил основу учения, которое известно ныне как теория клонов. Статья была опубликована в австралийском журнале *Journal of Science*.

Суть теории клонов заключается в следующем: по-видимому, на какой-то стадии эмбрионального развития возникает необычное многообразие, или «рандомизация», той части генетического кода, которая контролирует производство антител. Многообразие столь велико, что возникают коды для производства всех возможных типов антител. После формирования кода для данного антитела немногочисленные клетки, содержащие этот код, фиксируются, и все их последующие потомки размножаются клоновым путем¹. Это значит, что они появляются в результате простого деления клетки. Следовательно, генетический материал, включая код для данного антитела, остается неизменным, и все потомки указанных клеток будут вырабатывать именно это единственное антитело.

Одним из важнейших в своей теории Бэрнет считал положение о том, что эти «расходуемые», размножающиеся клоновым путем клетки (теперь известно, что это лимфоциты) должны нести на своей поверхности образец антитела, на образование которого они закодированы. Поступление антигена стимулирует размножение тех клеток, которые несут соответствующие антитела. Поскольку при появлении антигена эти клетки размножаются в отличие от других, сходных клеток, несущих неподходящие антитела, можно

¹ Клон (греч.) — ветка, прут.

сказать, что клетки с подходящими антителами прошли «отбор» в дарвиновском смысле этого слова.

В этой же статье Бэрнет высказывал мысль о том, что среди размножающихся «отобранных» клеток некоторые развиваются в формы, способные к производству большого количества специфических антител. В конце концов в сыворотке крови оказывается столько антител к данному антигену, что она превращается в «антисыворотку», издавна применяемую иммунологами-клиницистами. Потомки отобранных клеток являются копиями материнских клеток; увеличение их численности создает возможность быстрой контратаки, которая и есть не что иное, как иммунитет.

Судя по заглавию статьи, она должна была представлять собой простое сообщение о методе образования антител против специфических антигенов. Но совершенно ясно, что она имеет непосредственное отношение к более широкой теории распознавания «своего» и «несвоего», которая в наши дни стала общепризнанной основой иммунологии.

Статья появилась в сентябре 1957 года, а два месяца спустя к Бэрнету в Мельбурн приехал Джошуа Ледерберг. Официально целью его визита было ознакомление с последними работами по вирусам гриппа. Но встреча вылилась в нечто большее: впервые было получено частичное доказательство теории клонов. Используя разработанный им метод изоляции единичных клеток, Ледерберг вместе с Носсэлом, главным помощником Бэрнета, взял клетки из лимфатических желез крыс, которые были иммунизированы бактериями двух типов. Если, как утверждает теория клонов, каждая клетка может производить только один вид антител, то антитела этих единичных клеток из лимфатических желез должны были убить лишь один из двух типов бактерий, которыми иммунизировали крыс. Через несколько дней Носсэл и Ледерберг доказали, что так оно и есть: клетка, производившая антитела для уничтожения бактерий X, была неспособна вырабатывать антитела против бактерий Y. С «инструктивной» теорией образования антител было покончено, была провозглашена теория клонов.

Однако прошло десять лет, прежде чем она получила настоящее признание. Если вообще можно выделить какую-то одну область, послужившую доказательством теории клонов, то ею было исследование белков Бенс-Джонса. Последние экскретируются больными, страдающими одной из разновидностей рака — так называемой миеломой. По современным представлениям, миелома вызывается единственным клоном «обезумевших» клеток, которые производят огромное количество антител или их «цепочек»; в каждом данном случае все эти молекулы антител оказываются специфичными по отношению лишь к одному антигену.

В 1967 году на Коулд-Спринг — Харборском симпозиуме ученые пришли к выводу, что работы последних пяти лет, в том числе исследования белков миеломы, вполне подтвердили теорию клонов. Разумеется, с годами она модифицировалась в деталях, проделав нелегкий путь к признанию научной общественностью. По словам Бэрнета, в настоящее время суть этой теории сводится к следующему:

1. Антитела производятся клетками согласно стереотипам, заложенным генетическими механизмами в ядре клетки.

2. Антиген имеет только одну функцию: стимулировать клетки, способные к производству той разновидности антител, которые могут с ним реагировать, к размножению и выделению в свободном виде характерных для них антител.

3. Если не считать совершенно необычных условий, то одна клетка вырабатывает антитела только одного типа.

4. Все потомки клетки, производящей антитела, вырабатывают антитела того же типа.

5. Существует генетический механизм, способный порождать по принципу случайности достаточно широкий, хотя и не бесконечный ряд стереотипов, так что всегда найдется по крайней мере несколько клеток, могущих реагировать с любым инородным веществом, которое проникнет в организм¹.

¹ Burnet M., *Changing Patterns*, London, 1968, p. 213.

На уже упомянутом симпозиуме с поздравлениями по поводу «доказательства теории клонов» к Бэрнету обратился не кто иной, как Йерне. А человеком, который в самом начале поддержал теорию Бэрнета и дал ей первое экспериментальное подтверждение, был Джошуа Ледерберг, выдающийся исследователь в области бактериальной генетики.

Первые шаги современной иммунологии

Ценность научной теории заключается не в ее приближении к абсолютной истине, которую мы никогда не познаем, а в стимулировании экспериментов, призванных ее опровергнуть или подтвердить,— экспериментов, которые сами по себе дают новые знания.

Ценность гипотез Макферлана Бэрнета об иммунологической толерантности состоит в том, что они побудили Питера Медавара заняться поиском экспериментального их доказательства. Ценность же исследований самого Медавара, проводившихся в Лондоне в начале 50-х годов, заключается не только в доказательстве теории толерантности, но и в воодушевлении, которое они вызвали у многих ученых, а также в том, что они внезапно сделали осуществимой идею пересадки органов.

И, однако, Медавара привела в эту область любопытная цепь случайностей. Медавар был прежде всего зоологом. Свои исследования он начал в училище патоанатомии в Оксфорде, в том самом учреждении, где много позже Гоуэнс занимался выяснением роли лимфоцитов. Во время войны Медавар работал над проблемой пересадки кожи от одного человека к другому — проблемой, имевшей в то время большое значение, так как немало пилотов получали тяжелые ожоги. По окончании войны, вернувшись в Оксфорд, Медавар имел самое смутное представление о дальнейшем направлении собственных исследований. В 1946 году Макферлан Бэрнет приглашал его в Мельбурн, но вместо этого, отработав два года профессором в Бирмингэмском университете, Медавар

перешел на кафедру зоологии Лондонского университетского колледжа.

Как и Бэрнета, Медавара интересовали исследования на телятах-близнецах, проводившиеся в Висконсинском университете Оуэном. Продолжая собственные работы военного времени, он попытался пересаживать кожу между такими телятами и обнаружил, что, несмотря на совершенно очевидные генетические различия между двумя особями, они принимали кожные трансплантаты друг от друга. К тому времени успешные пересадки ограничивались трансплантациями между идентичными близнецами, когда обе особи развиваются из единственной оплодотворенной яйцеклетки и совершенно одинаковы как в генетическом, так и в антигенном отношениях. (Пересадки роговицы глаза, где нет кровоснабжения, а следовательно, нет ни циркулирующих лимфоцитов, ни антител, осуществлялись еще в 1852 году.) Но пересадки между телятами-близнецами, выполнявшиеся ассистентом Медавара, Рупертом Биллингемом, ни к чему не привели. Тем временем в 1949 году стало известно о гипотезах Бэрнета относительно иммунологической толерантности.

Итак, развивая собственные исследования, а также позаимствовав ряд идей из опубликованных работ Оуэна и Лилли, который вслед за Оуэном занялся телятами, Медавар составил окончательную программу работ с целью проверки справедливости гипотезы Бэрнета. В 1951 году к Биллингэму присоединился Линдсей Brent, молодой студент-зоолог Бирмингемского университета; таким образом, группа увеличилась до трех человек. Толерантности Brent посвятил свою дипломную работу (ныне он профессор иммунологии в Лондонской больнице Св. Марии; Биллингэм работает в США).

Медавар намеревался взять мышей высокоинбредных линий, ввести эмбрионам одной линии клетки от взрослых животных другой линии, а затем с помощью пересадок кожи проверить, удалось ли добиться толерантности по отношению ко второй линии. В основе этого экспериментального метода лежало техническое достижение, честь открытия которого принадлежит не Медавара: это выведение чрезвычайно чистых линий

инбридных лабораторных мышей. Путем многократного спаривания братьев с сестрами и обратного скрещивания потомства с родителями оказалось возможным получить линии мышей, в которых каждая особь с генетической точки зрения практически полностью идентична любой другой особи. Все они как бы являются идентичными близнецами, иными словами, генетическая изменчивость, характернейшая черта полового размножения, настолько снижена, что каждое новое поколение почти так же похоже на своих родителей, как при клоновом, или вегетативном, размножении. По крайней мере в том, что касается антигенов на поверхности клеток животных, они, по-видимому, идентичны друг другу.

Группа Медавара использовала две чистые линии мышей: А (белые мыши) и СВА (серые мыши). Обе линии и по сей день используются в зоологических и генетических лабораториях, но Медавара интересовала не только живучесть этих животных, но и их чрезвычайно сильные взаимные реакции отторжения. Они прослеживались настолько отчетливо, что исследователи получали возможность измерять в днях время, необходимое для отторжения трансплантата, и тем самым обеспечить систему количественной оценки силы отторжения. Так, обычная мышь линии А отторгает кожный трансплантат СВА за десять-одиннадцать дней. Если же мышь А предварительно иммунизирована против линии СВА инъекциями клеток от животных этой линии, то отторжение трансплантатов идет гораздо быстрее и занимает всего пять-шесть дней. Эта реакция «второй попытки» — то же, что и иммунитет против инфекционного заболевания, который приобретается организмом, ранее перенесшим эту болезнь. (Возвращаясь к сделанной выше оговорке относительно полной генетической идентичности, заметим: много позже было обнаружено, что у самцов имеется крайне слабый антиген, отсутствующий у самок; это слабейший из всех антигенов, открытых к настоящему времени, но и он может вызвать отторжение 60 или 100 дней спустя.)

Вначале исследователи применяли следующий метод: вскрывали брюшную полость беременной мыши и добирались до матки, которая у мышей прозрачна.

Через стенку матки 15—18-дневным эмбрионам линии А вводили дозы клеток от взрослых животных линии СВА; всю операцию, разумеется, повторяли, вводя клетки от взрослых мышей А эмбрионам СВА. Два-три дня спустя потомство появлялось на свет (у мышей беременность длится 20 дней). Когда мышатам исполнялось пять-шесть недель, они получали кожные трансплантаты от взрослых мышей той линии, чьи клетки вводились им до рождения. Одновременно проводились контрольные опыты на обычных мышах.

Биллингэм и Медавар производили пересадки в 1951 году. Предварительно в коже животного-реципиента тщательно подготавливалось ложе, затем точно по его размеру вырезался кусочек кожи у донора. После пересадки на это место накладывали тонкий пластырь и оставляли его на девять дней. На десятый день пластырь снимали: оставалось наблюдать за развитием трансплантата. При обычной реакции отторжения пересаженный участок кожи должен воспаляться и шелушиться. На принятие трансплантата указывает отрастание на нем шерстки, то есть очевидным признаком толерантности являются пятна белой шерсти у серых мышей или серой шерсти — у белых.

Медавар и его коллеги работали в совершенно иных условиях, чем Бэрнет. Еще до того, как им были выдвинуты теории толерантности и селекции клонов, Бэрнет пользовался всемирным признанием, которое пришло к нему благодаря исследованиям вирусов и бактериофагов. Он был директором современного научно-исследовательского института. Трое ученых из Университетского колледжа в Лондоне располагали всего лишь двумя крошечными лабораторными комнатами в ветхом здании. Им приходилось работать в тесноте и без удобств. Кроме того, Медавар вынужден был постоянно испрашивать дополнительные средства на приобретение оборудования, в частности ультрацентрифуг, а также на содержание довольно дорогостоящих колоний мышей. Пересадки кожи и инъекции эмбрионам сопряжены с многочисленными и весьма искусными хирургическими операциями.

К началу 1951 года полугодовая работа почти не дала результатов. Ученые не знали, какие именно клетки следует вводить эмбрионам и в каком коли-

честве. Много выводков погибло. Порой исследователи впадали в уныние и спрашивали себя, существует ли вообще такое явление, как искусственная толерантность. Но даже скудные результаты ободряли, и на протяжении девяти месяцев 1952 года Медавэр, Биллингэм и Брент трудились поистине в поте лица, изменяя то одну часть своего метода, то другую. Брюшную полость беременной мыши уже не вскрывали; по мере того как рос опыт, а вместе с ним и хирургическое мастерство, они научились просто делать на коже надрез. После этого они вводили клетки взрослого животного, вызывающие толерантность, через стенки живота и матки одновременно. Это было не столь эффективно, но явно лучше переносилось животными, и мыши гибли реже.

К концу 1952 года ученые систематически получали обнадеживающие результаты. Возбуждение их нарастало. Под пучками белой шерсти у серых мышей определенно скрывалось какое-то явление, неизменно воспроизводившееся с помощью их метода. Это явление им предстояло проанализировать и решить, что же в самом деле происходит.

Первый вопрос, который следовало задать, был иммунологическим: специфично ли это явление? (Вероятно, ученые потеряли бы всякий интерес к работе, окажись оно неспецифичным.) Чтобы ответить на этот вопрос, исследователи брали животных с самыми большими и лучше всего прижившимися кожными трансплантатами, покрытыми шерстью, и пересаживали им кожу от третьей чистой линии инбредных мышей. Они брали, скажем, мышь СВА, которая в результате инъекции до рождения стала толерантной к антигенам линии А; ярко выделявшийся участок шерсти отмечал место, где прижился кожный трансплантат от линии А. На другую сторону грудной клетки подопытной мыши пересаживали кусочек кожи от третьей линии мышей, в данном случае от так называемой линии АU. Все кожные трансплантаты АU отторгались точно за такое же время, какое требуется организму обычной мыши для отторжения трансплантата от любой другой линии. Таким образом, удалось установить, что вызванная учеными толерантность была специфичной по отношению к

антигенам мышей линии А. Повторные эксперименты показали, что и мыши А стали специфически толерантными к антигенам СВА. Следовательно, толерантность иммунологически специфична. Этот вывод имел жизненно важное значение для бесчисленного множества дальнейших исследований.

Второй вопрос, который предстояло выяснить, заключался в следующем: была ли искусственно наведенная толерантность общим дефектом всей системы образования антител у подвергшейся воздействию мыши или же объяснялась только неспособностью к специфической иммунной реакции? Для этого исследователи разделили выбранных наугад мышей СВА на две группы. Одной группе ввели клетки от мышей А, иммунизируя ее таким образом против антигенов этой линии. У обеих групп взяли клетки лимфатических желез и ввели их другим мышам СВА, у которых предварительно была наведена толерантность к клеткам линии А и нормально прижились кожные трансплантаты от мышей А. Все ранее толерантные мыши отторгли кожные трансплантаты, причем животные, получившие пресенсибилизированные клетки, отторгли трансплантаты быстрее, чем животные, получившие клетки от мышей, никогда не встречавшихся с антигенами линии А. Так было доказано, что толерантность является дефектом способности только к специфической иммунной реакции.

Этот эксперимент частично ответил и на другие вопросы. Изменяется ли трансплантат в связи с самим фактом его пребывания в другом организме? Изменяются ли антигены прижившегося трансплантата настолько, чтобы этим можно было объяснить толерантность? Дальнейшие опыты окончательно опровергли такую возможность. Вторичная пересадка кожи толерантным животным показала, что они по-прежнему толерантны. Затем сотрудники Медавара взяли здоровые трансплантаты и передали их обычным животным из линии как доноров, так и реципиентов: первые принимали кожу своей собственной линии, вторые отторгали трансплантаты, успешно жившие на их генетических копиях, у которых была вызвана толерантность. Итак, толерантность объяснялась не изменениями в трансплантате.

Наконец, полученные результаты были подтверждены работами на зародышах цыплят; тем самым было доказано, что данное явление не ограничивается мышами. Исследования на куриных эмбрионах стимулировались работами чешского иммунолога Гашека. На одиннадцатый день инкубации (за девять дней до ее окончания) два эмбриона соединяли таким образом, что их кровоток становился смешанным. Благополучно вылупилось несколько пар цыплят, которые, подобно телятам-близнецам, были «химерами», то есть в кровотоке каждого из них имелись клетки красной крови от обеих особей. Позже были проведены успешные пересадки кожи между этими парами цыплят.

Впервые сообщение о существовании искусственно наведенной иммунологической толерантности появилось в 1953 году в ведущем английском научном журнале *Nature*. Полное описание работы, подтвердившей предсказания Бэрнета (1949), появилось три года спустя в журнале *Royal Society Philosophical Transactions*.

До этого, в 1955 году, Биллингэм и Брент установили, что период, в течение которого можно навести толерантность, не ограничивается стадией эмбрионального развития и у мышей захватывает по меньшей мере около суток после рождения. Иными словами, развитие системы самораспознавания и способности вступать в схватку со всем инородным не завершается к моменту рождения. У человека, возможно, проходит несколько месяцев после рождения, прежде чем эта система полностью вступает в строй. С точки зрения техники эксперимента открытие Биллингэма и Брента значительно упростило дело, ибо теперь можно было не проводить зондирования беременной мыши, не вводить клетки вслепую невидимым эмбрионам в матку, а создавать толерантность инъекцией клеток в вены новорожденных мышат в первые сутки их жизни.

В известном смысле доказательство существования иммунологической толерантности и возможности ее искусственного наведения оказало наибольшее влияние на творческое воображение иммунологов. Оно придало всей науке новый смысл: организм не

только защищается от чужеродных бактерий, гораздо точнее сказать, что особь, хотя бы и мышь, защищается против материала от другой особи. А сам метод, с помощью которого можно было пробить брешь в защитных механизмах,—если угодно, метод обмана — заключался в том, чтобы «убедить» особь, что другая специфическая особь — «своя», причем все прочие особи по-прежнему правильно распознавались бы ею как «чужие». И хотя не было открыто ничего похожего на «индивидуальную метку» (да и существует ли она вообще в природе?), весь процесс в целом представляет собой какую-то дифференциацию между «своим» и «несвоим». Более того, стало ясно, что этот механизм дифференциации полностью начинает действовать лишь на определенной стадии развития особи: система поддается количественной оценке и проверке.

По-видимому, лишь случайность — то обстоятельство, что Медавар и раньше занимался проблемами пересадки кожи,—побудила его использовать именно этот метод для выяснения вопроса о том, существует ли иммунологическая толерантность. Но эта случайность оказалась счастливой, так как позволила английским исследователям избежать ошибки Бэрнета: избранная ими техника предполагала постоянное присутствие инородных антигенов в системе реципиента — присутствие, крайне важное для сохранения толерантности. Но едва ли можно сомневаться, что такого рода открытие, не сделай его Медавар, все равно было бы сделано некоторое время спустя другим ученым.

Доказательством толерантности с помощью шкалы времени, в течение которого живут кожные трансплантаты, служит трансплантационная хирургия. Новое направление, которое приняла иммунология с появлением теорий Бэрнета, молчаливо предполагало возможность пересадки органов как обычного и повседневного метода лечения. Однако пересадки органов стали одной из главных целей новой иммунологии, в частности именно потому, что ее экспериментальной основой послужили трансплантации. Такое развитие событий тем более любопытно, что пока мы предпочитаем убеждать организм больного принять трансплантат от другого индивида отнюдь не с по-

мощью искусственно наводимой толерантности: мы добиваемся этого, подавляя производство специфических антител уже после того, как специфические чужеродные элементы распознаны (подробнее см. гл. 8).

В 1966 году в интервью по английскому радио Медавар, удостоенный в 1960 году (совместно с Бэрнетом) Нобелевской премии, подвел итог этой своей деятельности:

Я полагаю, что на самом деле Нобелевскую премию мне дали за то, что я разработал биологическую теорию пересадки тканей и поставил ее на прочную экспериментальную основу. В частности, была открыта принципиальная возможность преодолеть барьер, который обычно не допускает пересадок тканей между различными индивидами. Это иммунологический барьер, и в то время, когда мы только приступали к работе, было еще далеко не ясно, удастся ли вообще его сокрушить и станут ли когда-либо возможными пересадки тканей от одного человека к другому. Мы доказали, что это возможно, — и действительно, теперь их делают, пользуясь самыми различными методами, а не только тем, который мы первоначально указали.

В своей автобиографии Бэрнет рассказывает о частых встречах с Медавара в 50-х годах, которые нередко происходили в неофициальной обстановке. Как заманчиво представить себе этих двух собеседников: невысокого, худощавого, натянутого, как струна, Бэрнета, в котором дух шотландских предков-пресвитериан сочетается с австралийской национальной гордостью, и длинного, уравновешенного, изысканного Медавара, сына арабского купца из Ливана, уроженца Бразилии, который считает своими предками финикийских морских торговцев, а образование получил в английской государственной школе и в Оксфордском университете.

В 1968 году в Пенсильванском университете (Филадельфия) Медавар прочитал цикл лекций, опубликованных позднее под названием «Индукция и интуиция в научном мышлении». В них он утверждал, что на протяжении последнего столетия было принято считать, что научное мышление индуктивно, а ученый идет от частного к общему: собирает факты, выводит из них какой-либо общий закон, на его основе делает предсказания о дальнейших фактах, а затем доказывает

закон экспериментальной проверкой предсказаний.

Сам Медавар высказывается в пользу так называемой «гипотетико-дедуктивной системы» объяснения действительного хода событий в науке, характеризуя ее так:

Наука приводится в поступательное движение не логикой. Научное рассуждение есть исследовательский диалог, в котором всегда различимы два голоса, два потока мысли — воображение и критика; они чередуются и взаимодействуют. Когда говорит воображение, мы составляем мнение, становимся на ту или иную точку зрения, высказываем обоснованную догадку, пытаюсь объяснить рассматриваемое явление. Творческий акт есть формирование гипотезы... Процесс, в ходе которого мы выдвигаем гипотезу, не алогичен, но и не логичен, то есть его логика — внешняя. Но, составив себе мнение, мы можем подвергнуть его критике, обычно путем эксперимента; это — внутренний процесс, прибегающий к логике, ибо он представляет собой эмпирическую проверку логических следствий нашего предположения... Если наши предсказания сбываются, мы вправе до некоторой степени довериться гипотезе. Если нет, значит, мы где-то ошиблись, может быть, настолько серьезно, что от гипотезы вообще следует отказаться ¹.

Далее, по мнению Медавара, именно рискованная, дерзкая гипотеза, которая так легко может оказаться неверной (вспомним, как Бэрнет опубликовал свою теорию клонов в сравнительно малоизвестном австралийском журнале), внушает нам особое доверие, когда выдерживает критическую проверку опытом. Заимствуя из своей научной практики наглядную иллюстрацию (это одновременно немаловажный эпизод в истории иммунологии), Медавар рассказывает о том, как он и его сотрудники проглядели очевиднейшую реакцию «трансплантат против хозяина», которая присутствовала в их ранних опытах. Хотя факты буквально бросались в глаза, они оставили их без внимания, ибо эти факты «не входили в наше представление о том, что может быть истинным, или, иначе говоря, из-за ошибочного убеждения, что они не могут быть истинными».

История иммунологии будет давать все новые иллюстрации к такому представлению о природе научного прогресса. Однако это представление разделяет-

¹ Medawar P., *Induction and Intuition in Scientific Thought*, London, 1969, p. 46.

ся далеко не всеми, в частности в США. Вот что, например, пишет Бэрнет в своей автобиографии по поводу теории селекции клонов:

Я уже говорил, что считаю своим важнейшим вкладом в науку концепцию селекции клонов применительно к иммунологической теории. Но, думаю, не ошибусь, если скажу, что большинство американских иммунологов придерживается той точки зрения, что, хотя современный подход к иммунологии включает практически все положения, выдвинутые мною в 1957—1959 годах, мои теоретические воззрения как таковые почти не имели отношения к развитию иммунологии. По их мнению, ее современное состояние является просто результатом накопления экспериментальных данных, а моя теория не оказала на него существенного влияния. Я очень сочувствую этой точке зрения, но по весьма естественным человеческим причинам должен сказать, что вся философия клоновой селекции среди соматических клеток организма была новой в самой своей основе, что она очень важна для осмысления болезней человека и что многие иммунологи и патоанатомы по сей день не могут в ней разобраться¹.

Подводя итоги, Бэрнет вновь возвращается к этой теме:

В медицинской науке я часто давал поводы для споров, и, как вы, возможно, уловили между строк, многим солидным ученым в то или иное время казалось, что я поступаю главным требованием к ученому: не идти дальше того, что можно установить экспериментально. Вероятно, будет правильнее сказать, что отчеты о новых экспериментальных работах — неподходящее место для умозрительных рассуждений. Я слишком часто нарушал это правило, причем с возрастом грешил этим все больше².

Однако «грешник» явно не раскаялся.

В связи со всем этим представляют огромный интерес высказывания одного из самых выдающихся иммунологов США, профессора Роберта Гуда. В 1969 году на конференции по опухолям у беспозвоночных Гуд представил доклад (ныне опубликованный Национальным онкологическим институтом в виде отдельной монографии), который заканчивался следующими словами:

Наша позиция в высшей степени умозрительна. Тем не менее из нее вытекает множество рабочих гипотез, не лишенных научной ценности хотя бы потому, что их можно опровергнуть. Вот первая попавшаяся: злокачественные опухоли у беспозвоночных

¹ Burnet M., *Changing Patterns*, London, 1968, p. 201.

² Там же, стр. 245.

не возникают вообще или возникают очень редко. Именно эту гипотезу нам хотелось бы вынести на суд симпозиума. Будет просто великолепно, если он опровергнет нас и докажет, что злокачественные опухоли у беспозвоночных так же часты и разнообразны, как у позвоночных¹.

Насколько известно, эта гипотеза пока никем не опровергнута.

¹ Symposium on Lower Animal Neoplasms 1969, № 31, 1969, pp. 41—58.

Развитие науки

Роберт Гуд, профессор педиатрии и микробиологии Миннесотского университета (Миннеаполис), дебютировал как блестящий ученый-медик в начале 40-х годов. Иммунологией он заинтересовался после первого научного исследования, хотя оно относилось главным образом к болезни мозга кроликов, вызываемой вирусом *herpes simplex* — тем самым, который вызывает появление «лихорадки» на губе у человека после простуды. В 1943 году, еще будучи студентом, он помогал Фреду Колучу в исследовании плазмоцитов. Знаменательно, что именно работа Колуча послужила толчком к открытию, что антитела производятся плазмócитами. Это открытие, сделанное в 1946 году шведской исследовательницей Астрид Фагреус, было важно не только само по себе; оно в конечном счете оттеснило фагоциты на второстепенное место в иммунных реакциях. Со времени исследований Мечникова и Элмрота Райта интерес к фагоцитам неуклонно снижался. Однако вплоть до итоговой работы Фагреус (подкрепленной параллельными экспериментами Кунса) многие ученые за неимением иной альтернативы были склонны полагать, что фагоциты, после того как они поглощают комплекс антиген — антитело, все же каким-то образом причастны к образованию антител. После 1946 года стало ясно, что гигантскими «фабриками» по синтезу белков, выпускающими гамма-глобулиновые антитела, являются плазмócиты, которые находятся в лимфатической ткани и, как показал Колуч, безудержно размножаются

при стимулировании антигеном. (Лишь в самое последнее время стали накапливаться данные о том, что плазмоциты происходят из лимфоцитов; это и не удивительно, поскольку основная масса лимфоцита приходится на ядро, а у плазмоцита оно почти совершенно заслонено цитоплазмой — областью, где синтезируются белки.)

Вскоре после защиты диплома, в 1947 году, Гуд провел около двух лет в Рокфеллеровском институте, где увлекся изучением белков миеломы. Это направление во многом способствовало подведению экспериментальной основы под теорию селекции клона.

По-видимому, Роберта Гуда всегда особенно привлекала работа, непосредственно связанная с клинической практикой, то есть с изучением больных людей ради их лечения и облегчения страданий. Начиная с 1950 года, по возвращении в Миннесоту, он специализируется по педиатрии. Поначалу он проявлял особый интерес к ревматическому полиартриту, но по-настоящему загорелся, когда приступил к изучению случаев врожденной агаммаглобулинемии — тяжелой недостаточности гамма-глобулинов, а следовательно, и антител, обуславливающей слабую реакцию против инфекции. Агаммаглобулинемия — редкая болезнь и встречается, как правило, у детей. (В тех еще более редких случаях, когда недостатком гамма-глобулинов страдают взрослые, речь идет, строго говоря, о «приобретенной» агаммаглобулинемии.) Эта болезнь так редка и встречается только у детей потому, что организм абсолютно незащищен перед инфекцией и пациент обычно умирает от массированного вторжения самых заурадных бактерий, вирусов или грибов. Сущность болезни проста и затрагивает самые основы выживания. Совершенно очевидно, что она является следствием иммунологического расстройства, пороком иммунной системы. Пользуясь репутацией одного из величайших иммунологов, Гуд носит тем не менее официальный титул профессора педиатрии — именно потому, что его интересуют клинические болезни иммунной системы, а они в основном встречаются лишь у детей (больные не доживают до совершеннолетия).

Гуд утверждает, что болезнь — «эксперимент природы», который ученый может истолковать и полу-

чить при этом столь же ценные результаты, как и те, что он извлекает из обычных лабораторных опытов. В 1967 году он со всей ясностью заявил об этом в послании Американскому обществу клинических исследований: «Я утверждаю,— писал он,— что эксперименты, проводимые природой, в частности в наших клиниках и больницах, исторически представляли и представляют собой неисчерпаемый клад для ученых». В подкрепление своей мысли он процитировал письмо, написанное в 1657 году Уильямом Гарвеем, первооткрывателем кровообращения:

Ученый сэр!.. Вы совершенно правы. Нигде природа так явно не приоткрывает сокровенных тайн, как оставляя следы своей деятельности вдали от проторенных дорог; и нет лучшего способа продвинуть вперед медицинскую практику, как обратить наши умы на раскрытие неизменного закона природы путем тщательного изучения редчайших форм болезни. Ибо установлено, что все полезное или применимое, что содержится в вещах, замечается нами лишь тогда, когда мы лишаемся их или когда они почему-либо выведены из своего обычного состояния.

В том же послании Гуд поясняет, почему он считает «эксперименты природы» ценным источником вдохновения: «Опыты природы столь эффективны не в последнюю очередь потому, что обладают способностью вдохновлять участвующих в них врачей и ученых. Огромный долг науки перед медициной в немалой степени вызван естественным человеческим желанием облегчить страдания, лечить и предупреждать болезни»¹.

Агаммаглобулинемию (неспособность вырабатывать гамма-глобулины, а следовательно, и антитела) можно рассматривать как естественный эксперимент. Изучение больных, страдающих этой болезнью, позволяет обнаружить другие их отличия от здоровых людей. Так появляется возможность определить механизмы, вырабатывающие гамма-глобулины и антитела у здоровых людей. Именно изучая больных агаммаглобулинемией, Гуд сделал свое первое важное открытие: ни в одной из тканей их организма, где обычно формируется кровь, не удалось обнаружить плазмочитов, которые, как мы знаем, являются произво-

¹ Good R. A., *J. Lab. and Clin. Medicine*, 69, 6—14 (January 1967).

дителями антител. Кроме того, у больных агаммаглобулинемией невозможно вызвать образование плазмоцитов даже путем сильной стимуляции антигенами, между тем как у здоровых людей антигены вызывают появление плазмоцитов в большом количестве и, разумеется, стимулируют производство ими антител.

Помимо костного мозга, одного из главных источников клеток при формировании крови, и других кроветворных тканей (ученые называют эту систему ретикулоэндотелиальной системой), плазмоциты чаще всего находятся в лимфатической ткани. Изучая лимфоидную систему у больных агаммаглобулинемией, Гуд заметил, что в таких областях, как лимфатические узлы, имеются ткани различных типов. Существуют, например, четко ограниченные участки, тканевые узелки, которые он назвал зародышевыми центрами; они специфически связаны с плазмócитами. Гуду удалось функционально связать эту комбинацию зародышевых центров и плазмоцитов с образованием антител и гамма-глобулинов.

Ни по форме, ни по своей сути это медленное продвижение вперед, основанное на изучении множества больных, опытах на животных и лабораторных исследованиях, не было похоже на ослепительное озарение, традиционное «великое открытие». Но именно Гуду мы обязаны описанием работы иммунной системы, состоящей из двух взаимодополняющих частей, или половин.

Напомним вкратце, о чем мы говорили в гл. 3. Одна половина системы находится под контролем или под влиянием тимуса, из которого появляются малые лимфоциты. Он, по-видимому, заведует обработкой информации — распознаванием и «запоминанием» ранее встреченных антигенов. Эта половина системы отвечает и за так называемые реакции клеточного иммунитета, такие, как отторжение трансплантата, некоторые виды аллергии и гиперчувствительности. Другая половина состоит из лимфоцитов, главная задача которых — превращаться в плазмоциты и вырабатывать в больших количествах циркулирующие антитела (то есть гамма-глобулины). Эта половина носит название «сумочно-контролируемой», так как у цыплят орган, именуемый фабрициевой сумкой (лимфати-

ческий орган на самом конце пищеварительного тракта, едва скрытый в анальном отверстии), видимо, играет по отношению к ней такую же контролирующую роль, как тимус по отношению к первой половине системы. Соответствующий орган у млекопитающих пока не определен.

По мнению Гуда, именно он распознал важность тимуса для иммунной системы. Трудно сказать, так ли это, ибо иммунологи до сих пор ожесточенно спорят по поводу того, кому отдать пальму первенства. Помимо Гуда, основным претендентом считают австралийского ученого Джека Миллера, который в самый решающий период (1961—1962) работал в Лондоне. Почитая осторожность высшей доблестью, я не собираюсь становиться судьей в этом вопросе или хотя бы представлять доказательства для вынесения приговора. Но никто не отрицает, что Гуд и его коллеги в Миннеаполисе, Янкович и Ваксман в Бостоне, Миллер в Лондоне, работая над одной и той же проблемой одновременно и независимо друг от друга, пришли к одинаковым выводам, а это и есть самое главное.

До этого времени роль тимуса представлялась сплошной загадкой, более того — головоломкой, ибо этот орган, сравнительно крупный в позднем эмбриональном периоде и в детстве, с возрастом уменьшается, а к старости практически атрофируется. Когда же было установлено, что тимус играет жизненно важную роль в развитии иммунной системы, тотчас обнаружилась взаимосвязь между возрастной эволюцией тимуса и возможностью искусственно вызвать иммунологическую толерантность на ранних стадиях развития (непосредственно до и после рождения).

В принципе значение тимуса удалось установить путем его хирургического удаления у мышей вскоре после рождения; как оказалось, в этом случае животные были неспособны отторгать трансплантаты и вырабатывали значительно меньше антител. Правда, еще до 1900 года экспериментальные данные указывали на какое-то различие между «центральными» лимфатическими тканями и такими периферическими тканями, как селезенка и лимфатические узлы. В последующие годы высказывалось немало предположений

о том, что тимус является органом иммунитета, но ни один эксперимент ясно не подтвердил догадок. Как мы теперь понимаем, это происходило потому, что пик активности тимуса приходится на самые первые дни жизни, а у взрослого животного он почти «замолкает». Однако, обследовав взрослого мужчину по поводу рака тимуса, Гуд обнаружил у него иммунологические расстройства. Наряду с исследованиями ученых-ветеринаров, удалявших фабрициеву сумку у цыплят в первые дни после их появления из яйца, это обстоятельство навело ученых на мысль о том, что тимус, возможно, играет иммунологическую роль на начальных стадиях после рождения. Удаление тимуса на этом этапе давало замечательные результаты: мыши настолько утрачивали иммунокомпетентность, что у некоторых из них приживались трансплантаты от крыс — животных совершенно другого вида.

Но возникшая было в 1962 году тенденция рассматривать тимус как *уникальный* иммунологический орган просуществовала недолго. Все было не так просто. Кролики, например, иначе, чем мыши, реагировали на операцию под замысловатым названием «неонатальная тимэктомия», что попросту означает удаление тимуса непосредственно после рождения. На основании важных опытов, проведенных в 1954—1955 годах, исследователи-ветеринары из штата Висконсин доказали, что способность цыплят вырабатывать антитела снижается после удаления фабрициевой сумки; но ведь у них, как и у млекопитающих, есть тимус!

Последующие эксперименты ясно показали, что тимус, хотя он и занимает чрезвычайно важное место в иммунологической системе, не является единственным контрольным органом. Мыши, чей тимус удалялся немедленно после рождения, принимали кожные трансплантаты от других особей и не обнаруживали симптомов, подобных тем, которые наблюдаются при аллергических реакциях и именуются иммунологами «сверхчувствительностью замедленного типа». Они рано умирали, часто страдали атрофическими расстройствами и теряли в весе; почти всегда их поражали тяжелые инфекции. Тем не менее со всей очевид-

ностью было показано, что у них могут развиваться плазмоциты, вырабатываться гамма-глобулины и антитела. Что же касается производства ими антител, то можно было говорить не о полной некомпетентности, но лишь о неэффективности. При проведении некоторых опытов с удалением тимуса вторичная реакция на данный антиген была слабее, чем первая. Указанные данные свидетельствовали о том, что тимус-зависимая часть иммунной системы отвечает за два основных вида деятельности: клеточную иммунную реакцию (например, при отторжении трансплантатов и при гиперчувствительности) и ту, которая связана с информацией, запоминанием и распознаванием.

(Для ясности укажем, пренебрегая хронологической последовательностью, что, как показали новейшие эксперименты, тимус оказывает некоторое влияние на иммунную систему в течение всей жизни, вплоть до старости. В частности, он играет важную роль в восстановлении иммунной системы, поврежденной облучением; в настоящее время появилась возможность доказать, что удаление тимуса в зрелом возрасте приводит к длительной, медленно прогрессирующей слабости защитных механизмов.)

Параллельные исследования фабрициевой сумки позволяли с все большей уверенностью считать, что часть иммунной системы, зависящая от этого органа, отвечает за развитие плазмоцитов и тех тканей лимфатических узлов, где формируются антитела. Тем самым стало очевидно, что можно не только выделить популяции клеток, зависящих от каждого из этих органов, но и показать их отличие друг от друга на различных этапах жизни организма.

Однако о всей системе в целом по-прежнему нельзя было сказать ничего определенного, ибо разные исследователи придерживались различных теорий и сообщали о противоречивых результатах. В частности, опыты с различными видами лабораторных животных, по-видимому, указывали на работу различных механизмов. Судя по всему, подобная путаница во многом объяснялась тем, что под влиянием тимуса и фабрициевой сумки периферические лимфоидные ткани у животных того или иного вида

развиваются одновременно в ходе эмбриональной жизни и в первый период после рождения. В эксперименте указанную трудность можно преодолеть, подвергнув животных облучению, а также удалив у них тимус или сумку сразу после рождения. Это устраняет периферическую лимфоидную ткань и клетки, успевшие развиться под влиянием обоих органов, и позволяет получить хорошие результаты.

Проведение такой «проясняющей» операции оказалось еще одним триумфом Гуда и его коллег. Результаты метода «облучение плюс операция», разработанного совместно с Купером, которые были опубликованы в целом ряде статей начиная с 1965 года, помогли разобраться в сути дела. Изучение одной из болезней лимфатических тканей кишечника кур, предпринятое Гудом совместно с Питерсоном, показало, что эта болезнь поражает клетки, зависящие от фабрициевой сумки, но не от тимуса. Болезнь можно приостановить, удалив сумку; удаление же тимуса ровно ничего не дает — два ряда клеток, две части иммунной системы разобщены. И на сей раз Гуд не отступил от своего правила: он использовал сравнительно редкую болезнь как «эксперимент природы», выводы которого распространил на более широкие проблемы.

Итак, у птиц, млекопитающих и человека существуют две отдельные, сотрудничающие друг с другом части иммунной системы; одна из них зависит от тимуса, другая (у кур) — от фабрициевой сумки. Но у человека и других млекопитающих фабрициева сумка отсутствует. Какой же орган выполняет роль сумки и контролирует систему производства антител? Возможно, Гуд предпочел бы сформулировать вопрос иначе: какой орган отказывает у больного агаммаглобулинемией? Этого мы не знаем. Ответ жестокий и, казалось бы, довольно неожиданный на фоне общего прогресса медицинской науки. Есть, однако, несколько органов-«претендентов». Аппендикс и миндалины, два органа, которые большинством медиков рассматривались как ненужные, теперь стали предметом дискуссий, главным образом на том основании, что у кролика аппендикс выполняет иммунологическую функцию, хотя, какую именно, еще не ясно. Но самым вероятным «кандидатом», которо-

му сейчас оказывает предпочтение большинство иммунологов, являются пейеровы бляшки — довольно таинственный ряд бледных фолликул на оболочке тонкой кишки. Функция их неясна, но почти с уверенностью можно утверждать, что они представляют собой лимфатическую ткань, к тому же и расположены они примерно там, где находится фабрициева сумка у птиц.

Пока еще не нашла решения и другая важная проблема из этой же области. Роль тимуса в иммунной системе сейчас довольно понятна, однако до сих пор неясно, что именно и как именно он делает. Вполне очевидно, что клетки, выходящие из тимуса, рассеиваются по всему организму; одни из них, видимо, происходят из самого тимуса, тогда как другие поступают в него из других мест (в частности, из костного мозга), а затем мигрируют по всему организму. При этом их иммунокомпетентность, как полагают, повышается (или как-то изменяется) в результате их пребывания в тимусе. Но мы знаем, что большинство тимических клеток, огромное количество малых лимфоцитов, вообще никогда его не покидает. Пытаясь выяснить, какова деятельность тимуса, ученые в большинстве случаев удаляли тимус у мышей при рождении, а затем пытались восстановить исчезнувшие функции либо прямым замещением тимуса (имплантацией его частей), либо введением клеток из других органов, например из селезенки или лимфатических узлов.

Особый интерес представляло возвращение тимусовой ткани мышам, у которых тимус был предварительно удален. Ткань заключали в очень маленькие камеры с микроскопическими порами, сквозь которые могли проходить любые (в том числе и белковые) молекулы, но не целые клетки. С помощью этого метода добивались выздоровления мышей с удаленным тимусом от атрофических расстройств, неизменно поражавших их, и даже в известной степени восстановления способности отторгать кожные трансплантаты. Исследования с применением микропористых камер свидетельствуют о том, что тимус вырабатывает какие-то гормоны; последние придают иммунологическую компетентность покидающим его клеткам. Это

подтверждается данными о работе фабрициевой сумки: как полагают, функция ее, по крайней мере частично, состоит в производстве некоего гормонального вещества. Однако ни гормон тимуса, ни гормон фабрициевой сумки пока не распознаны и не выделены.

В общих чертах картина довольно ясна, но над раскрытием конкретных механизмов предстоит еще немало поработать. Полученные результаты позволили Гуду лучше уяснить природу заболеваний человека, поражающих иммунную систему.

В течение четырех последних лет (с 1968 года) он разработал классификацию первичных иммунологических расстройств. Не обошлось и без недоразумений, поскольку одни и те же болезни в различных странах называются по-разному. Так, в Швейцарии известна агаммаглобулинемия, иначе именуемая болезнью Брутона, которая отличается от разновидности агаммаглобулинемии, положившей начало иммунологическим исследованиям Гуда. Швейцарская агаммаглобулинемия известна также как лимфоцитарный туберкулез Гланцмана — Риникера. Существуют синдромы Гуда, Уискотт-Олдрича, г-жи Луи Бар, Незелова и Ди Джорджа. Все это болезни иммунной системы. Большинство больных умирает в детском возрасте: все они беззащитны перед яростными и неоднократными атаками вирусов, грибков и других микроорганизмов; все они страдают теми или иными дефектами защитных механизмов, которые обычно не только дают отпор инфекции, но и предупреждают рецидив болезни. Тем не менее при одних заболеваниях число циркулирующих лимфоцитов нормально, при других они вообще отсутствуют. В одних случаях тимус кажется нормальным, в других — совсем отказывает, в одних случаях антитела нормально возникают в ответ на антигены, в других — не возникают ни на один антиген. При иммунологических болезнях наблюдаются всевозможные вариации между этими крайностями.

Основываясь на представлении о двух почти разобщенных частях целостной иммунной системы, Гуд навел некоторый порядок в этом хаосе, дал схему для его осмысления. Все описанные синдромы по характерным для них иммунологическим дефектам или

нормальной работе той или иной части иммунной системы оказалось возможным разбить на группы. Так, существуют синдромы, при которых наблюдаются: недостаточность лимфоцитов или плазмоцитов; тканевая недостаточность, например недоразвитие тимуса или периферических лимфоидных тканей; недопроизводство антител; явная генетическая обусловленность, когда другие члены семьи также страдали данной болезнью. Вырисовывается некий спектр — от полного отсутствия тимуса на одном краю до полного отсутствия органа, служащего эквивалентом фабрициевой сумки у млекопитающих, на другом. Болезни, соответствующие средней части спектра, по-видимому, связаны либо с нарушениями взаимосвязи двух систем, либо с тем, что данный синдром отражает неспособность к производству антител, расстройство непосредственно исполнительной части иммунного механизма.

В 1968 году Гуд, Селигман из Парижского университета и Фьюденберг из Калифорнии предложили классификацию различных иммунологических дефектов на общепризнанной, хотя и временной основе, утвержденной Всемирной Организацией Здравоохранения. Сейчас известно несколько новых категорий болезней, связанных с пороками иммунной системы. Около 20 из них широко признаны, хотя некоторые известны лишь по одному тщательно описанному случаю. Обычно эти болезни выглядят как массивная инфекция, и порой нелегко определить, из-за чего умер ребенок: из-за недостаточности защитных механизмов или в результате успешной атаки микроорганизмов.

Однако смысл классификации иммунологических пороков заключается не в упорядочении медицинских номенклатур и не в международном признании, а в надежде на излечение болезней. Лечение иммунологического дефекта неизбежно предполагает восстановление неполноценной системы — бездействующая часть системы больного должна быть заменена. В последние два года появились сообщения о первых успешных операциях такого рода. В частности, группе исследователей удалось пересадить ребенку, родившемуся в США без тимуса, тимусовую ткань,

полученную из банка зародышевых тканей (Марсденская больница в Лондоне).

Роберт Гуд и его коллеги одними из первых сумели осуществить успешные операции иммунологического восстановления. В данном случае речь шла не о врожденном отсутствии тимуса, а о так называемой «лимфопенической иммунологической недостаточности, сцепленной с полом», иными словами, о врожденном отсутствии лимфоцитов. Поскольку у таких детей нет ни лимфоцитов, зависящих от тимуса, чтобы распознавать антигены и отторгать трансплантаты, ни лимфоцитов, зависящих от фабрициевой сумки, которые превращались бы в плазмоциты и вырабатывали циркулирующие антитела, то они с первых же дней жизни крайне подвержены инфекции. Корь обычно выливается у них в пневмонию, от которой они гибнут. Противооспенная вакцинация приводит к смерти от вирусов коревой оспы, которые здоровым людям обеспечивают защиту. Обязательная противотуберкулезная прививка БЦЖ (как практикуется, например, в Швеции¹) вызывает заражение этими бактериями и смерть. Все 12 смертельных исходов, отмеченных в 10 миллионах случаев прививки БЦЖ, были связаны с этим видом иммунологической недостаточности. Эта болезнь встречается только у мальчиков, потому-то она и называется «сцепленной с полом» (очевидно, она связана с каким-то дефектом хромосомы, несущей ту часть генетического кода, которая определяет пол). В семьях с генетической предрасположенностью к этой болезни вероятность рождения пораженных ею детей мужского пола достигает 50%.

Первым пациентом, которому Гуд сделал успешную восстановительную операцию, был четырехлетний ребенок из штата Коннектикут; в его семье на протяжении трех поколений 11 мальчиков погибли, по-видимому, от одной и той же причины — инфекций, с которыми младенцы не могли справиться. Та же участь ожидала и этого мальчика. Все тесты, проведенные ранее, указывали на лимфопеническую им-

¹ В Советском Союзе прививки БЦЖ делают всем детям. — *Прим. ред.*

мунологическую недостаточность. В лабораторию Гуда в Миннесотском университете был доставлен не только сам больной, но также его родители и четыре сестры. Когда диагноз подтвердился, ученые столкнулись с серьезной проблемой: для лечения ребенку, очевидно, следовало ввести лимфоциты или по крайней мере кроветворные клетки от другого человека, с тем чтобы затем его организм вырабатывал собственные лимфоциты. Однако предыдущие операции, в том числе попытка группы Гуда, не увенчались успехом — инъецированные клетки попросту задавили беззащитного больного массивной реакцией «трансплантат против хозяина». Очевиднейший способ устранения иммунологической недостаточности оказался непригодным в силу самой недостаточности.

И тут подоспели результаты интенсивных исследований в области пересадки органов и кожи, проводившиеся в других лабораториях. Ученые обнаружили, что существует ряд антигенов, которые особенно влияют на приживание или отторжение трансплантатов, — это так называемые антигены тканевой совместимости (на них мы подробнее остановимся в следующих главах). Путем сравнения антигенов, находящихся на клетках белой крови (лейкоцитах) донора и реципиента, удалось добиться прогресса при пересадках почки, хотя полностью идентичных пар пока найти не смогли. В свою очередь исследования Симонсена и Биллингэма показали, что подбор на тканевую совместимость особенно эффективно предупреждает реакции «трансплантат против хозяина». Маленькому больному повезло: у него было четыре сестры, которых потому и привезли в Миннеаполис, что шансы на подбор совместимых тканей среди родных братьев и сестер гораздо выше.

Ребенок поступил в больницу с пневмонией; лимфоциты у него отсутствовали, поэтому его организм был не способен самостоятельно вырабатывать антитела и отторгать трансплантаты; отсутствовали у него также миндалины, аденоиды и лимфатические узлы. Совместимость тканей от одной из его сестер оказалась вполне сносной, хотя далеко не идеальной. У нее была группа крови 0, а у мальчика — группа А. Но положение было безвыходное, и, несмотря

на несовпадение групп крови, больному ввели белые клетки, выделенные из крови его сестры, а также клетки костного мозга, взятые от нее же.

Первый кризис наступил неделю спустя: у ребенка началась рвота, повысилась температура, появилась очень крупная сыпь на спине и на лице — симптомы, хорошо известные по прежним безуспешным попыткам. То была реакция «трансплантат против хозяина»: инъецированные лимфоциты атаковали кожу ребенка так, словно всю ее пересадили. Эту реакцию можно было остановить одним из способов, которые обычно применяются для приживания трансплантата. Но, нанеся удар по атакующим лимфоцитам, иммунодепрессивные препараты одновременно убили бы и клетки костного мозга, введенные в надежде, что они положат начало самостоятельному образованию лимфоцитов в организме больного ребенка. С другой стороны, если Симонсен и Биллингэм не ошиблись, в этом случае реакция «трансплантат против хозяина» не должна быть сильной, так как антигены больного и его сестры совпадали, по крайней мере в основных чертах. Вся трудность заключалась в том, что лабораторные опыты проводились на мышах, и не было никаких доказательств, что человек будет реагировать так же.

Но Гуд и его коллеги верили в это. Как признавался впоследствии Гуд, они решили рискнуть. «Как ни хотелось нам вмешаться, мы стали выжидать, когда реакция пойдет на убыль. Так и случилось». Неделю спустя сыпь и температура исчезли. Одновременно стали очевидными первые признаки успешного иммунологического восстановления. Женские по происхождению клетки, что доказывалось исследованием хромосом, начали заселять костный мозг мальчика. Вскоре у больного обнаружилась способность производить все типы иммуноглобулинов, а вместе с ними, разумеется, и антитела. Затем начала появляться популяция малых лимфоцитов, включая те из них, которые ответственны за отторжение трансплантатов и за другие реакции клеточного иммунитета, а немного погодя выяснилось, что у ребенка может происходить и аллергическая реакция. Было доказано, что все лимфоциты его крови и 25% клеток его костного

мозга женские по происхождению. Все механизмы иммунного ответа функционировали, по-видимому, удовлетворительно. Единственное, чего не хватало, — это лимфоцитов. Образно говоря, производственные участки для выпуска иммунокомпетентных клеток и нормальных антител находились в рабочем состоянии, отсутствовало только сырье. Но борьба отнюдь не была закончена.

Следующая трудность возникла с появлением у ребенка отчетливых признаков прогрессирующей анемии. Все его кровяные клетки группы А и кроветворные клетки той же группы подвергались атакам со стороны донорских клеток группы О. По сути дела, это был видоизмененный вариант реакции «трансплантат против хозяина»: взяв иммунологически бессильного ребенка, имевшего, однако, нормальную кроветворную способность, врачи сделали его иммунологически здоровым, но при этом нанесли серьезный ущерб кроветворной способности.

Оставалось надеяться лишь на то, что, если больной принял пересаженные стволовые клетки, производящие иммунокомпетентные клетки, он вполне мог принять и стволовые клетки, которые должны превратиться в клетки крови. Гуд и сотрудничающие с ним ученые вторично пересадили больному ребенку клетки костного мозга от той же сестры. На сей раз реакции «трансплантат против хозяина» не было. В результате первой пересадки ребенок стал иммунологически толерантным. Очень скоро у него начали вырабатываться клетки красной и белой крови, тромбоциты и другие компоненты крови. Новые клетки были женскими по происхождению и относились, как и у сестры больного, к группе О. Здоровые стволовые клетки, помещенные на пустовавшие «производственные участки», развились, дифференцировались и дали ту самую продукцию, которую должна была выпускать «фабрика». Четыре месяца спустя после окончания лечения ребенок был практически здоров, обладал нормальными иммунными реакциями и полноценной лимфатической системой. Но клетки его костного мозга были женскими по происхождению, а кровь относилась к группе О.

Возможно, описанный пример восстановления иммунной системы, а также параллельное и почти одновременное лечение иных форм иммунной недостаточности другими учеными следует считать, по выражению Роберта Гуда, началом эры «клеточной инженерии». В последние годы немало говорят о «генетической инженерии». Трудно сказать, станет ли она когда-нибудь реально возможной, но уже сейчас многие опасаются ее последствий. Под «клеточной инженерией» имеют в виду замещение целых популяций дефектных клеток или введение действующих, работающих клеток в организм, где их прежде не было. Этот путь кажется нам гораздо более простым приближением к результатам, которых специалисты в области молекулярной биологии мечтают добиться с помощью «генетической инженерии». Он, по-видимому, позволит избежать многих опасностей, с которыми сопряжены генетические эксперименты.

Впрочем, клеточная инженерия не ограничивается лечением болезней иммунологической недостаточности. В перспективе ясно различимо ее использование для лечения таких злокачественных заболеваний, как лейкоз; но об этом речь пойдет в следующей главе. Резюмируя высказывания самого Роберта Гуда относительно связи между лечением и постижением нового, можно привести следующие его слова: «Больные дали нам массу сведений о том, как организм защищается от инфекции, от инородной ткани. Нас, использовавших этих больных, необычайно вдохновляет возможность возместить им хотя бы часть полученного, научившись лечить их»¹.

¹ Good R. A., Immunologic Reconstitution, *Hospital Practice*, № 4, 41—47 (1969).

Значение иммунологии

В наши дни иммунология играет особенно важную роль в трех областях, где решение теоретических вопросов с позиций науки о самости может дать ценнейшие практические результаты, а последние в свою очередь способны привести к вдохновляющим научным открытиям. Первая из этих областей — хирургия пересадок. Здесь мощные бессознательные силы иммунитета, которым неведомы соображения высшего блага для организма в целом, действуют нам в ущерб, когда мы хотим заменить поврежденный или бесполезный орган чужеродными тканями. Поэтому мы стремимся обмануть или победить нашу собственную иммунную мощь — лишить организм способности к самораспознаванию.

Вторая не менее важная область — канцерология. Здесь мы предполагаем, что наши иммунные реакции нас подводят: контрольная система, обычно выявляющая все инородное, ошибается, когда наши собственные клетки развиваются в злокачественные формы. И хотя положение дел в этой области еще очень неясное, есть надежда, что в конце концов мы заставим защитные механизмы быть более «проницательными» и активными.

И наконец, существует иммунология воспроизводства, в центре которой — величайшая загадка нашего времени: почему организм матери не отторгает ребенка, который не является частью ее особи? Почему женский организм не отторгает мужское семя

и нельзя ли, ответив на этот вопрос, выработать эффективный метод предупреждения беременности?

Остановимся на каждой из перечисленных областей в порядке их очередности.

Трансплантация

Большинство людей задумались над проблемами иммунологии, узнав о прогрессе трансплантационной хирургии. Поэтому связь иммунологии с пересадками стали рассматривать не совсем правильно. Всегда надо помнить: главная проблема пересадок — иммунологическая, но главные проблемы иммунологии — не трансплантологические. Иммунология и трансплантология — два совершенно различных направления, которые встречаются в одной точке.

Наибольший интерес широкой научной общественности привлекли, разумеется, пересадки сердца. Несомненно, эмоциональные аспекты, так или иначе связанные с данной операцией, а также неизбежно сопутствующие ей проблемы определения смерти донора создали досадную предубежденность, стали помехой реальному пониманию существующих в этой области проблем. Многие медики, по крайней мере в Великобритании, болезненно восприняли гласность, которой была предана вся история с пересадками сердца. Не стану отрицать, что и я внес сюда свою лепту. Отнюдь не оправдывая всех средств массовой информации, я, однако, не считаю нужным извиняться за широкое освещение операций, ибо полагаю, что выдвигаемые медиками требования секретности и секретности неуместны, когда речь идет о революции в клиническом лечении. Такого рода события, затрагивающие наши глубочайшие убеждения или предубеждения, а также этические проблемы, с которыми никогда прежде не приходилось сталкиваться, должны до некоторой степени контролироваться мнением широкой общественности и ее одобрением, а этого можно добиться только открытой информацией.

Широкому кругу людей пересадки стали известны лишь в конце 60-х годов, хотя их история насчитывает более сотни лет. Первая пересадка роговицы, прозрачного «окошечка» в центре глаза, была осуществлена в 1852 году и с тех пор практикуется постоянно.

История пересадок роговицы как метода лечения поврежденного или пораженного болезнью глаза хорошо известна, пересказывать ее нет необходимости. Напомним только, что иммунологические проблемы отторжения в этой связи не возникали, так как к роговице не подходят крупные сосуды кровеносной или лимфатической систем, а следовательно, она избавлена от «визитов» кочующих лимфоцитов или антител.

Шумиха поднялась вокруг пересадок органов — больших масс ткани, таких, как почки, сердце или печень. На самом же деле пересадкой следует называть перемещение из одного организма в другой любой ткани или клеток. Взять костный мозг от одного лица и ввести его другому, как это делалось при лечении детей, страдающих болезнями иммунологической недостаточности, значит произвести пересадку. Точно так же обстоит дело с переливанием крови. Большинству людей известно, что донорская кровь должна быть той же группы, что и кровь реципиента, иначе он может умереть. Многие из нас знают свою группу крови — А, В или 0. Но не все понимают, что группы крови — это характеристика наиболее активных антигенов на клетках красной крови. Если ваша кровь относится к группе 0, ваши эритроциты несут некий набор антигенов. Если же вам перельют кровь, эритроциты которой несут другую систему антигенов, ваша последующая болезнь, а возможно и смерть, будет вызвана иммунологической реакцией между вашим организмом и чужеродной перелитой кровью, по существу, ничем не отличающейся от реакции реципиента на чужую почку. Открытие основных групп крови человека и умение подбирать кровь для переливания — без преувеличения триумф иммунологии. И хотя это делается для многих тысяч людей, процедура в точности повторяет подбор донорской почки для реципиента — ныне один из главных моментов, обеспечивающих успех пересадок почки.

И все же возможность пересадки органов как способ клинического лечения стала серьезно рассматриваться лишь после опытов Медавара, показавших, что можно добиться иммунологической толерантности. Мы уже высказывали предположение, что пересадки органов были ускорены благодаря случайному

обстоятельству — тому, что Медавар для доказательства в качестве экспериментального метода использовал пересадку кожи. По свидетельству Бэрнета, первым человеком, предложившим сделать практические выводы из опытов Медавара, был молодой хирург Майкл Вудраф. Он указал, что если младенцу в первые сутки жизни ввести клетки от отца или матери, то со временем, в случае крайней необходимости, ему можно будет пересадить какой-либо орган от родителя. Откровенно говоря, интересно не столько само это предложение, которое трудно осуществить практически, сколько выдвинувший его человек, ныне один из ведущих трансплантологов мира. Он принимал активное участие в создании антилимфоцитарной сыворотки (АЛС), о которой подробнее будет рассказано ниже, под его руководством была произведена одна из первых пересадок легкого.

Не прошло и пяти лет после опытов Медавара, как была сделана первая успешная пересадка почки человеку; она базировалась на хирургических экспериментах, проводившихся главным образом на собаках. В ходе операции «иммунодепрессия» — попытка подавить иммунную реакцию организма против чужеродных тканей донорской почки, предупредить отторжение — осуществлялась путем облучения будущего реципиента «сублетальными дозами». Описываемый метод был основан на результатах предшествующих опытов и случаев лечения рентгеновскими лучами, а также на наблюдениях за людьми, пострадавшими во время войны от взрывов атомной бомбы. Известно, что рентгеновские лучи, радиоактивность и сходные с ними явления, которые мы определяем ныне как широкую часть спектра электромагнитного излучения (к нему же относятся свет, радиоволны и инфракрасные лучи), убивают клетки, особенно серьезно поражая циркулирующие клетки белой крови, в том числе лимфоциты и другие клетки иммунной системы. Подвергая пациента общему рентгеновскому облучению, но не доводя дозу до смертельной, иммунную систему организма можно вывести из строя, по крайней мере временно. Практически все «войска первого эшелона» — активные циркулирующие лимфоциты и макрофаги — уничтожаются, в то время как стволовые

клетки и порождающие их ткани остаются почти невредимыми¹. Впоследствии от иммунодепрессии облучением отказались, но в тот период она позволила современной технике трансплантационной хирургии «оторваться от земли».

Почему все началось с почки? Заметим сразу: особенности хирургии пересадок и иммунологические закономерности тут ни при чем. Тому было две причины. Прежде всего, почка — один из немногих парных внутренних органов; поэтому можно взять одну из здоровых почек донора и отдать ее реципиенту, у которого отказали обе собственные почки. В те времена (отстоящие от нас всего на каких-то десять с небольшим лет) еще не был разработан ни один из современных методов изъятия почек из организма недавно скончавшихся людей и сохранения их в течение нескольких жизненно важных часов до передачи реципиенту. Второй причиной того, что новейшая история пересадок началась с почки, было наличие «искусственной почки» — диализатора. Его способность механически воспроизводить функцию почки означает, что недостаточность естественного органа уже не приводит к смерти больного, в противоположность недостаточности такого непарного органа, как сердце. Машина помогает хирургам выиграть время, в течение которого они могут обдумать и применить метод трансплантации.

Успешной иммунодепрессии удалось добиться не с помощью сокрушительного общего облучения, а благодаря более частному положению иммунологической теории, разработанному в лабораториях. Согласно теории селекции клонов, разные варианты малых лимфоцитов несут на своей поверхности все возможные варианты антител. При встрече с антигеном, соответствующим антителу такого лимфоцита, происходит его «срабатывание» и начинается реакция; один из ее типов, нормальный защитный тип, состоит в немедленном размножении специфических лимфоцитов. В гл. 5 мы говорили, что размножение клеток

¹ Облучение организма именно потому и не вошло в практику иммунодепрессивных воздействий, что при этом в равной мере поражаются все быстро размножающиеся клетки. — *Прим. ред.*

белой крови на оболочке зародыша цыпленка послужило для Бэрнета главным признаком иммунной реакции. Итак, размножение избранных защитных клеток является важнейшей частью иммунной реакции. Первый по-настоящему успешный вариант иммунодепрессии был связан с предупреждением именно процесса размножения клеток.

Этот метод разработали в ходе онкологических исследований: были открыты и усовершенствованы лекарства, призванные предупреждать размножение злокачественных клеток, ибо рак, по существу, не что иное, как бесконтрольное размножение мутантных клеток нашего собственного организма. Таков первый, но далеко не последний пример взаимодействия иммунологии и онкологии; мы еще не раз столкнемся с ними на следующих страницах.

В настоящее время из иммунодепрессантов наиболее широко применяется азатиоприн, производное от 6-меркаптопурина, который в свое время использовался при пересадках также с целью иммунодепрессии. Механизм действия этих препаратов в точности пока не известен, но предположительно они препятствуют выработке нуклеиновых кислот (РНК и ДНК) в клетках. Производство этих кислот является необходимым предварительным условием размножения клеток: материнская клетка должна удвоить объем содержащейся в ней ДНК, чтобы обеспечить дочерние клетки полным набором хромосом, несущих наследственную информацию.

Другим широко применяемым иммунодепрессором является метотрексат; он также препятствует размножению клеток с помощью иного химического метода блокирования.

В качестве обычного элемента послеоперационного лечения с применением химических иммунодепрессантов используют кортикостероиды, например кортизон, противовоспалительное средство, для преодоления кризов отторжения. Когда благополучно проходят первые 30 дней, кризы отторжения становятся реже, пациенту начинают давать постоянные или несколько понижающиеся дозы азатиоприна. Это предупреждает отторжение, которое даже в самых успешных случаях может произойти через два-три го-

да и позже, Теперь уже почти любой человек, читающий газеты, знает, что обратная сторона медали при пересадках — подверженность пациента самым различным инфекциям, которые были бы безобидны, если бы естественные защитные механизмы намеренно не поддерживались в неактивном состоянии. Длительное применение кортикостероидов дает и другие вредные побочные эффекты, не столь хорошо известные, хотя кашингоидность («лунообразное лицо»), наблюдавшаяся у Блайберга в последние месяцы его жизни, вероятно, знакома многим по газетным фотографиям.

Химические препараты оказались далеко не идеальным средством иммунодепрессии. Ученые продолжали исследования, и их следующим важным шагом была разработка антилимфоцитарной сыворотки (АЛС). Она создавалась в Эдинбурге (группа профессора Вудрафа), Бостоне и в Милл-Хиллской лаборатории Национального научно-исследовательского медицинского института (Лондон). Идея АЛС простая, чисто иммунологическая: если ввести лимфоциты человека животному, например лошади, организм последней определит их как инородные, начнет иммунную реакцию и в итоге произведет против них большое количество антител, которые появятся в сыворотке крови. Будучи введена в организм человека, лошадиная сыворотка атакует его лимфоциты и тем самым снижает способность к иммунной реакции против любого агрессора, равно как и против трансплантата. Если припомнить теорию иммунных реакций, АЛС, специфически направленная против лимфоцитов, не причинит большого ущерба системе производства антител, которая уже активизирована против агрессоров предыдущим опытом. Не повредит она и таким вспомогательным иммунным механизмам, как макрофаги.

Первые опыты с АЛС дали весьма обнадеживающие результаты: она, по-видимому, атаквала главным образом те долговечные, тимус-зависимые лимфоциты, которые в первую очередь связаны с потенциальным отторжением трансплантата. Как полагают, именно они хранят память о предыдущих вторжениях, но вместе с тем несут антитела против еще не

встречавшихся разновидностей «несвоего». Следовательно, это те самые специфические лимфоциты, которые срабатывают под действием антигенов трансплантата. Что же касается недолговечных лимфоцитов, зависящих от фабрициевой сумки и производящих антитела, то АЛС предоставляет их самим себе. Поэтому она дает хороший иммунодепрессивный эффект при трансплантациях, не нанося особого ущерба обычным защитным механизмам. Казалось, АЛС имеет огромное преимущество перед химической иммунодепрессией — она не подставляет организм реципиента под удар распространенных бактериальных инфекций.

Поначалу АЛС в малых дозах применяли в дополнение к химическим иммунодепрессантам при пересадках почки человеку, а также в некоторых случаях трансплантации сердца. Результаты обнадеживали. Но в самое последнее время возникли серьезнейшие сомнения в целесообразности использования антилимфоцитарной сыворотки. В крупнейших трансплантационных центрах сравнивались результаты, достигнутые с помощью АЛС, с результатами применения одной лишь химической иммунодепрессии. Сравнения оказались не в пользу АЛС. Еще бóльшую тревогу вселяют данные о том, что АЛС способствует возникновению рака. У подопытных животных, получавших АЛС, случаи раковых заболеваний явно участились. Объяснение этому не трудно получить, обратившись к теории селекции клонов. Лимфоцитарная система, целостная иммунологическая система — один из стражей, постоянно охраняющих организм от «несвоего». Раковая клетка хотя и происходит от своей собственной, превращается в чужеродную. Она распознается как «несвоя» и уничтожается. Теория Бэрнета дает основания полагать, что иммунологическая система возникла в ходе эволюции как система, в равной степени предупреждающая появление раковых клеток и вторжение извне. Поскольку и рак, и иммунная система свойственны только позвоночным, разумно предположить, что эти два явления были как-то связаны между собой в ходе эволюционного развития. (Со времени конференции по опухолям у беспозвоночных, о которой говорилось в предыдущей главе,

появились сообщения о раке или каких-то заболеваниях, весьма сходных с раком,— бесконтрольных новообразованиях — у некоторых хорошо изученных живых существ, например у плодовой мушки-дрозофилы; однако было доказано, что эти новообразования обусловлены генетическими ошибками в хромосомах.)

Сейчас АЛС служит предметом самых горячих споров как среди клиницистов, так и среди исследователей, занимающихся проблемами трансплантологии и иммунодепрессии. Один известный английский хирург-трансплантолог охарактеризовал недавнюю конференцию в Глазго как «кладбище АЛС». Ученые во всем мире продолжают работать над этой темой. В течение всего 1970 года в медицинских журналах появилось множество статей и сообщений, в том числе отчет Питера Медавара и одного из его сотрудников об опытах с оценкой сроков выживания кожных трансплантатов у обезьян, получавших АЛС. В частности, высказывается предположение, что животные стали в некоторой степени толерантными благодаря введению АЛС до пересадки.

В настоящее время ведется также работа над применением АЛГ, антилимфоцитарного глобулина. В этом случае сыворотка крови лошади или другого животного, получившего чужеродные лимфоциты, разделяется на фракции и для послеоперационной иммунодепрессии используется только глобулин, несущий антилимфоцитарные антитела. По сообщению новозеландских ученых, применение этого метода дало обнадеживающие результаты. Но в целом можно сказать, что АЛС сейчас не в почете.

Пока же все надежды на улучшение результатов трансплантационной хирургии исследователи связывают с методом подбора доноров и реципиентов. Он привлекает тем, что представляет собой чисто иммунологический подход к проблеме, а не грубую попытку вывести из строя значительную часть защитной иммунной системы организма реципиента.

Подбор, или «типирование», тканей основан на следующей идее: у одних людей в антигенном отношении наблюдается большее сходство между собой, чем у других. Слегка перефразировав слова одного

писателя, можно сказать: «все существа различны, но одни различны более, чем другие». Среди практически бесконечного многообразия структура антигенов одного индивида, молекулярные метки на поверхности его клеток, которые его организм распознает как символы «своего», должны иметь различную степень сходства с метками других индивидов. Вероятно, хотя и не доказано, что по своей природе метки, или символы, представляют собой точную трехмерную структуру некоторых молекул на поверхности клеток. На атомном уровне структура поддерживается точным расположением и силой электрических зарядов; играют также роль химическое сродство, валентность и другие свойства химических элементов, атомы которых присутствуют в молекуле. У двух людей, не связанных никаким родством, могут быть глаза совершенно одинакового цвета; точно так же у двух индивидов может быть какая-то общая для них особенность в структуре антигенов. Чаще всего мы сталкиваемся с фамильным сходством лиц. По той же причине в семьях встречается и антигенное сходство: общее генетическое наследие различных индивидов вызывает подобие на поверхности клеток. Но, например, две сестры могут совершенно не походить друг на друга ни внешне, ни антигенами. И наоборот, совсем посторонний человек иной раз так похож на вас; что его окликают ваши друзья; точно так же вполне вероятно антигенное сходство с каким-то неродственником, настолько близкое, что его ткани введут в заблуждение вашу иммунную систему, которая не сумеет распознать их чужеродность.

Если обратиться к истории, то направление, приведшее к открытию антигенов на внутренних тканях, ныне называемых антигенами тканевой совместимости, или трансплантационными антигенами, возникло в конце 30-х годов и было стимулировано онкологическими исследованиями. Случайная на вид связь между иммунологией и онкологией стала своего рода нитью, которая в конце концов привела нас к мысли, а нет ли и в самом деле теснейшего родства между этими двумя науками. Работа, начатая английским ученым Питером Горером, была продолжена на гене-

тически чистых линиях мышей американскими исследователями в Бар-Харборе, штат Мэн. Именно там в начале 50-х годов Джордж Снэлл неоспоримо доказал существование антигенов тканевой совместимости, хотя еще несколько лет продолжал называть их «факторами».

Горер в своих экспериментах использовал две линии мышей: у одной из них естественным путем возникали опухоли особого вида, в то время как другая не была подвержена этой разновидности рака. Ученый пытался пересаживать или переносить опухоль от одной мыши к другой; его систему мы теперь по праву назвали бы классическим иммунологическим исследованием. Результаты проводимых опытов можно истолковать следующим образом.

У подверженной опухолям линии мышей имеется антиген, который мы условно обозначим $+$, а чистую особь этой породы, унаследовавшую антигены от обоих родителей, можно представить как $+/+$; у другой линии этот антиген отсутствует, следовательно, символ чистой особи будет $-/-$. Скрещивание особей двух линий дает в первом поколении гибрид F1. Поскольку животные получают генетический материал поровну от обоих родителей, наличие данного антигена выражается формулой $+/-$. Мыши этого поколения принимают трансплантаты от любого из родителей, ибо их организм считает своими антигены обонх. Применительно к экспериментам Горера это значит, что у всего поколения F1 могли развиваться данные опухоли. Однако родители не принимают трансплантатов от детей, так как у каждой мыши F1 имеется антиген, отсутствующий у одного из родителей. Согласно классической генетике Менделя, в следующем поколении F2, получаемом при скрещивании представителей поколения F1, потомство особей $+/-$ и $+/-$ имеет набор антигенов в таких пропорциях: один $+/+$, два $+/-$ и один $-/-$. С помощью пересадок между «дедами» и «бабками» и потомками второго поколения можно показать, что соотношение именно таково.

Горер доказал это, используя в качестве пересаживаемого материала опухоль. В тех случаях, когда опухолевый трансплантат не приживался, он

объяснял это антигенной, или иммунологической, несовместимостью животных. Полученные Горером данные подтверждали, что антигены до некоторой степени причастны к неудаче или успеху пересадки, хотя к такому толкованию мы твердо пришли только два десятилетия спустя благодаря работам Снэлла. Как бы то ни было, исследования Горера указали на существование систем антигенов, определяемых генетическим механизмом и действующих на клеточном уровне таким образом, что ткани оказываются либо приемлемыми, либо не приемлемыми для организма реципиента.

Современные иммунологи располагают множеством сведений о тканевой совместимости у мышей и об определяющих ее антигенах. Распознано не менее 15 отдельных систем, причем несовместимость в любой из них вызывает отторжение трансплантата. Однако чем дальше, тем сложнее: высказывается предположение, что каждая из 15 систем определяется своим особым геном — цепочкой нуклеиновой кислоты в хромосомах мышей. Только в одной из них было распознано до 20 разновидностей генов (научный термин — «аллель»), а одна такая аллель определяет до десяти специфичностей, когда выражает себя как антиген.

Эффективность систем при отторжении трансплантатов сильно разнится. Одни системы мы называем «сильными», другие — «слабыми»; сильные системы отторгают трансплантат гораздо быстрее, чем слабые. Системы взаимодействуют самым различным образом, маскируя или усиливая эффект друг друга. В целом картина далеко не ясна, но ясно одно: существует система, по важности далеко превосходящая все другие. У мышей она называется системой H-2 просто потому, что была второй по счету из открытых систем тканевой совместимости. Полная несовместимость между животными в системе H-2 вызывает отторжение через 8—12 дней. Но даже внутри этой системы два животных могут быть совместимыми в большей или меньшей степени.

Значение перечисленных вариаций применительно к пересадкам органов состоит в том, что чем лучше тканевая совместимость между двумя индивидами, то

есть чем слабее реакция отторжения, тем меньше требуется иммунодепрессантов для приживления трансплантата в организме реципиента. Установлено, что крысы и куры также имеют одну сильную систему тканевой совместимости. Судя по всему, такая же картина и у человека. Сильная система у человека называется HL-A. Следовательно, теоретически возможно до пересадки «подбирать» донорские ткани для потенциальных реципиентов. В случае наиболее благоприятного подбора трансплантат имеет наилучшие шансы на приживление при минимальном применении иммунодепрессантов. Ныне такой подбор стал правилом.

К сожалению — с точки зрения абстрактного решения проблемы тканевой совместимости — недопустимо да и невозможно выводить путем скрещивания генетически чистые линии людей. Невозможно также возить из одной лаборатории в другую больных или даже доноров-добровольцев, чтобы подвергнуть их длительным сериям экспериментальных пересадок кожи. Из-за указанных причин определение системы совместимости тканей у человека — дело не столько трудное, сколько кропотливое. Исследование (а в данном случае и практический подбор перед пересадками) выполняется с помощью наборов клеток белой крови (лейкоцитов всех типов), выделенных из крови. Использование лейкоцитов в качестве носителей тканевых антигенов — именно этот метод представляется самым рациональным в свете современной теории функционирования иммунной системы — стало практиковаться еще до разработки этой теории, в результате одного из ранних исследований Медавара. (Горер пользовался клетками красной крови.)

Техника типирования заключается в следующем. Вначале находят людей, в организме которых уже имеются антитела против тканей других индивидов. Обычно сыворотка берется от женщин, родивших более чем одного ребенка; поэтому у них выработались антитела против антигенов мужа, присутствующих в организме детей. Эта сыворотка проверяется образцами клеток белой крови от множества добровольцев. Добавляется комплемент, чтобы антитела сыворотки могли атаковать те клетки, которые несут антигены,

специфические по отношению к антителам. Выждав, пока произойдет реакция, вводят химический краситель, называемый трипановой синью. Окрашиваются только те клетки белой крови, которые убиты комплексами антитело — комплемент. Обычно вся процедура продлевается с очень малыми количествами веществ, помещаемых в многочисленные (60—100) углубления стеклянных пластин. Это позволяет ученому одновременно видеть 60—100 капелек жидкости всех оттенков синего цвета, а некоторые, возможно, совсем светлые¹.

Процедура повторяется вновь и вновь, со всеми возможными вариациями и перестановками образцов, до каких только можно додуматься. Затем методом логического исключения исследователь отбирает среди образцов серии различных трансплантационных антигенов и в конце концов приготавливает ряд сывороток, содержащих антитела, специфические по отношению к выделенному антигену. К сожалению, на практике результаты опытов и типизирующие сыворотки далеко не всегда получаются столь четкими и определенными. Тем не менее они могут служить вполне удовлетворительной основой для подбора тканей при клинических трансплантациях.

Во всем мире насчитывается не более десятка первоклассных лабораторий, занимающихся установлением антигенов тканевой совместимости у человека. Группа ученых Лейденского университета (Голландия), руководимая Ван Роодом, первой добилась больших успехов в этой области и по-прежнему находится в авангарде наряду с крупнейшим американским специалистом Полем Тerasaki. В число лидеров входят также Чеппеллини с сотрудниками (Италия), Доссэ и Бэтчелор (Англия).

Недостаточная четкость в определении отдельных антигенов подтверждается не вполне точным совпадением классификаций, разработанных этими ведущими группами. Семь главных специфичностей системы HL-A, по-видимому, определены большинством с помощью равноценных сывороток. Две-три группы учё-

¹ Краситель вводится для того, чтобы увидеть под микроскопом количество убитых антителами лимфоцитов; убитые клетки интенсивно окрашиваются. — *Прим. ред.*

ных согласны друг с другом относительно еще нескольких специфичностей, которые, однако, нельзя назвать общепризнанными. Затем следует весьма широкий набор (до 50) специфичностей, которые были обнаружены в той или иной лаборатории, но пока не получили подтверждения или признания других ученых. Путаница усугубляется тем, что у каждой лаборатории своя собственная номенклатура открытых ею антигенов и специфичностей. Несмотря на ряд международных совещаний, общая система названий или определений до сих пор не принята. Это, естественно, чрезвычайно затрудняет создание ясной теории или стереотипа. Но, даже несмотря на указанные противоречия, не вызывает сомнения, что общая схема тканевой совместимости у человека, по-видимому сходна со схемой, обнаруженной у мышей. Любая квалифицированная лаборатория, располагающая набором сывороток тканевой совместимости, может провести подбор тканей на уровне, вполне достаточном для операций по пересадке. Больницы посылают в лаборатории суспензию клеток белой крови пациентов, нуждающихся в трансплантации, а их тканевая совместимость определяется на основе тех сывороток, которые имеются в лаборатории. Как только появляется годный для пересадки орган, его очень быстро проверяют на тканевую совместимость с помощью этих сывороток и легко обнаруживают наиболее подходящего потенциального реципиента.

Однако ситуация осложняется чрезвычайным разнообразием тканевой совместимости у человека при относительной нехватке донорских органов. Допустим, какой-нибудь орган, например почка, поступает в распоряжение врачей в некоем центре в Голландии или Бостоне. Вполне может статься, что в данный момент там нет подходящего реципиента; больной с наилучшей тканевой совместимостью находится, скажем, в Милане, Париже, Лондоне или Филадельфии. Вряд ли нужно говорить, что расстояние между Филадельфией и Голландией слишком велико, чтобы перевезти почку за время, в течение которого она сохранит свою жизнеспособность вне человеческого организма (впрочем, сейчас разрабатывается оборудование для хранения почки в течение трех суток). Но

уже созданы системы на региональной основе, которые охватывают Западную Европу и ряд штатов США¹. Схемы тканевой совместимости потенциальных реципиентов вводятся в электронную счетно-решающую машину, которая затем получает характеристики донорских органов и указывает наиболее подходящего реципиента в данном районе. Орган доставляется в больницу самолетом в пределах допустимого времени.

В сентябре 1970 года в Лондоне проходила Международная кардиологическая конференция. Одно из ее заседаний было посвящено пересадкам сердца. Норман Шамуэй, руководитель Стэнфордской группы трансплантологов из Пало-Альто, США, Мартин Бота, иммунотерапевт Кейптаунской группы, возглавляемой Кристианом Барнардом, профессор Дюбост, сделавший три пересадки сердца во Франции, и Джеймс Моубрэй, иммунолог английской группы, занимающейся пересадками сердца, — все они подчеркнули свою веру в то, что подбор тканей, непрерывно совершенствуясь, в конечном итоге приведет к улучшению результатов.

Не прошло и недели, как *Lancet*, один из ведущих медицинских журналов Великобритании, опубликовал результаты, полученные профессором Бэтчелором при лечении тяжелых ожогов у ряда больных с помощью пересадки кожи. Правильный подбор тканей, утверждал автор, не только продлевает выживание трансплантата, но и способствует клиническому излечению больных. Однако другой медицинский журнал, *British Medical Journal*, поместил отчет группы исследователей из Йоганнесбургской больницы, которые не усматривали связи между подбором тканей и успехом пересадок почки: в серии примерно из 30 пересадок не наблюдалось явной разницы в сроках выживания трансплантата у больных с хорошо подобранным донорским органом и у тех, чей подбор определенно неудачен.

Уместно заметить, что ко времени написания этой книги во всем мире было произведено примерно

¹ Страны социалистического содружества объединены организацией «Интертрансплант». — *Прим. ред.*

170 пересадок сердца, а трансплантации почки исчислялись тысячами. Менее известно, что уже сделано свыше 100 пересадок печени. В результате хирурги ряда стран, в том числе Англии, начинают испытывать нехватку донорских органов. Во многих больницах, где пересадки не производятся, при поступлении потенциальных доноров (неизлечимо больных или получивших тяжелую травму) недостаточно учитываются запросы центров по лечению болезней почек. Хирурги также склонны полагать, что в нехватке органов повинны пресса и средства массовой информации, которые «напугали» общественность, освещая побочные проблемы трансплантации и связанные с ней решения этического характера (например, определение момента смерти донора). Недавно сообщалось, что одна из крупнейших в Англии групп по пересадкам почки за первые восемь месяцев 1970 года была уведомлена лишь о шести потенциальных донорах почек; в четырех случаях родственники отказались дать разрешение на изъятие почек из трупа, а в двух случаях почки не годились из-за болезни или плохой совместимости.

Одной из новых тем, которой занимаются выдающиеся иммунологи, является феномен «усиления» (enhancement) при пересадках. Трансплантологи и хирурги узнали об «усилении» сравнительно недавно, в сентябре 1970 года, на Международной конференции по пересадкам¹. Феномен этот вызвал большой интерес среди собравшихся, хотя он был известен уже год назад и тогда считался многообещающим. В статье об иммунологии, написанной Джоном Хэмфри для «Ежегодного отчета» Совета медицинских исследований в марте 1969 года (выше мы уже ссылались на эту замечательную публикацию), в разделе о трансплантации органов можно прочитать следующие строки:

Как показали опыты на животных, реципиенту свойственно иммунологически реагировать против всякого трансплантационного антигена, представленного в пересаженных клетках, но от-

¹ Феномен «усиления» детально описан в 50-е годы американскими исследователями Н. Каллисом и Д. Снэллом. — *Прим. ред.*

сутствующего в его собственных... При этом происходят как реакция клеточного иммунитета (с увеличением числа активных лимфоцитов), так и выработка антител, но обычно разрушение пересаженных клеток вызывается именно клеточной иммунной реакцией. Иногда антитела способствуют этому процессу, но при других обстоятельствах они, вероятно, *помогают сохранению трансплантата, обволакивая его клетки и закрывая доступ лимфоцитам* (курсив авт.).

В статье, рассчитанной на широкого читателя, Хэмфри не употребляет слова «усиление». Оно появляется только в разделе «Тенденции на будущее», где говорится: «Так же и „усиливающие“ антитела, которые могут защищать от воздействия клеточного иммунитета и природа которых недостаточно известна, желательны при одних обстоятельствах и вредоносны — при других». Отчет, охватывающий период до марта 1969 года, был опубликован в июле, а написан, следовательно, в начале того же года. А уже к концу года появились первые сообщения об успешных опытах с применением метода усиления, реально продлевающего жизнь почечных трансплантатов у большого количества крыс. В первой половине 1970 года новый метод был в нескольких случаях опробован на людях, а осенью, как уже говорилось, о нем докладывали на конференции по пересадкам. Такова скорость развития современной иммунологии!

Чтобы разобраться в механизме и значении усиления, вернемся к теории, освещающей работу иммунной системы. При обычных условиях, когда лимфоцит циркулирующего, долговечного типа встречает антиген, по отношению к которому специфичны его рецепторы, он «срабатывает» в сторону реакции и размножения. Природа этого «срабатывания» нам не известна, не известны и факторы, от которых зависит, произойдет оно или нет. Мы не знаем также, чем определяются следующие за этим клеточная реакция, реакция с образованием антител или сочетание обеих. Известно лишь, что существуют две разновидности реакции: клеточная, в которой принимают участие целые лимфоциты, вторгающиеся в чужеродную ткань, и реакция с образованием антител, уже описанная выше. Возможно, они отличаются друг от друга главным образом длительностью. Реакция клеточного иммунитета — быстрая, бурная и сравнительно кратко-

временная. Это скорее «одноразовая» реакция, которую трудно вызвать вновь против той же группы антигенов. Массовое образование циркулирующих в крови антител начинается медленнее, для его развития требуется больше времени и длится оно гораздо дольше. Оно может вызываться вновь и вновь одним и тем же антигеном, и именно в этом заключается суть иммунитета. Применительно к реакции против пересаженного органа все вышесказанное можно

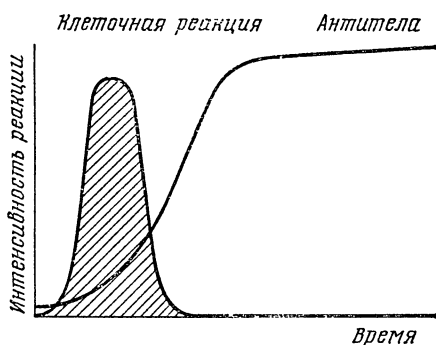


Рис. 3.

отразить графиком, приведенным на рис. 3. Реакция клеточного иммунитета наблюдается также при аллергии и аллергических заболеваниях, поэтому методы, сходные с усилением, могут оказаться ценными и в этих случаях.

Вообще-то говоря, мы не знаем, как именно происходит отторжение. Некоторые детали механизма отторжения прояснились благодаря микроскопическому изучению срезов отторгнутых тканей и аналогичным исследованиям. Очевидно, что ткани отторгаемого органа заполняются множеством малых лимфоцитов. Также ясно, что развиваются реакции, которые мы обычно называем «воспалением»: к месту повреждения или воспаления неизменно устремляются тромбоциты крови, неся с собой особые химические вещества; вместе с фибрином они образуют пробки и блокируют кровеносные капилляры. Подобная картина наблюдается и при отторжении. Однако точный механизм, общий ход и контролирующие факторы реакции

остаются не вполне понятными. Это во многом объясняется невозможностью до поры до времени наблюдать реакцию отторжения в динамике. И все же кое-что поддается наблюдению. Неотторгнутые трансплантаты, осматриваемые после смерти пациента, наступившей в результате какой-либо другой болезни, не содержат множества вторгшихся лимфоцитов. Бурные кризы отторжения происходят у реципиентов в первые несколько недель после трансплантации. Что же касается почечного трансплантата, продержавшегося три месяца, то он скорее всего проживет минимум года два, причем его шансы на дальнейшее выживание прямо пропорциональны прожитому времени, ибо кризы отторжения становятся слабее и реже. Такая же критическая точка была отмечена и при пересадках сердца — она приходится примерно на шестой месяц после операции. С другой стороны, если исследовать кровь пациента с успешным трансплантатом, скажем, год спустя после пересадки, то в ее сыворотке легко найти большое и постоянное количество антител, специфически направленных против пересаженного органа. Приведенные данные подтверждают ту картину реакции против трансплантата, которую мы набросали выше.

Итак, цель метода усиления — приглушить, «смазать» клеточную реакцию против трансплантата путем воспроизведения условий, наблюдаемых нами, когда прочно прижившийся трансплантат стал устойчивой частью системы реципиента. При усилении делается как раз то, чего на первый взгляд не следовало бы делать: приготавливаются антитела *против* трансплантата, которые инъецируются реципиенту одновременно с пересадкой нового органа.

На практике это происходит примерно так. От донора берется ткань, в идеале — большое количество малых лимфоцитов, и вводится другому животному. У последнего развивается иммунная реакция против антигенов донорской ткани, иными словами, вырабатываются специфические по отношению к ним антитела. Затем сыворотка (а еще лучше глобулин) от донора вводится реципиенту во время и непосредственно после пересадки. Дальнейшие дозы даются в течение нескольких последующих дней. Таким образом

реципиент «пассивно иммунизируется» против донорских антигенов, точно так же, как это практиковалось на заре иммунотерапии против инфекционных заболеваний. (Впрочем, пассивная иммунизация — введение готовых антител — и теперь время от времени используется в критических ситуациях.)

В экспериментах на животных эффективность метода усиления оказалась поразительной: трансплантаты сохранялись бесконечно долго даже у животных, не подвергавшихся химической иммунодепрессии. Судя по сообщениям, первые результаты на людях также весьма обнадеживают, хотя официальных данных пока нет. Самое любопытное, что никто, по сути дела, не знает, почему все происходит именно так.

На перспективность метода усиления впервые обратили внимание во время опытов по пересадке опухолей между лабораторными животными в конце 50-х годов (и вновь, как мы видим, помогли онкологические исследования). Ученые полагают, что антитела, вводимые при пассивной иммунизации, опережая собственные лимфоциты реципиента, «поселяются» на донорских тканях, связываются с тканевыми антигенами пересаженного органа и «скрывают» их чужеродность от «дозорных» лимфоцитов реципиента; это в свою очередь предупреждает срабатывание последних в сторону реакции клеточного типа. Конечно, трудно сказать, так ли это происходит в действительности, но факт остается фактом: наилучшие результаты с точки зрения выживания трансплантата достигаются при таком подборе доз пассивной иммунизации, когда небольшое количество «готовых» антител продолжает циркулировать в крови реципиента и через одну-две недели после пересадки. Что происходит две недели спустя, когда в организме самого животного-реципиента вырабатываются свежие антитела, специфически предназначенные опять-таки против донорских антигенов, — пока не ясно. Судя по всему, появление этих антител не приводит к отторжению трансплантата, так как по истечении длительного времени он способен сосуществовать с большим количеством направленных против него специфических антител. С помощью метода усиления каким-то образом удается скрыть чужеродность трансплантата до тех пор,

пока не минует опасность клеточной реакции и организм не выработает обычного иммунитета против донорских антигенов и при этом не станет толерантным к самому пересаженному органу.

При усилении случаются и осложнения, но как метод оно особенно ценно в тех случаях, когда полная иммунодепрессия нежелательна из-за угрозы инфекции патогенными микроорганизмами.

Теперь нам остается рассмотреть толерантность. В перспективе трансплантологи возлагают большие надежды на возможность искусственного наведения у реципиента полной специфической толерантности к тканям донора; это значит убедить одну особь рассматривать другую, и только ее, как «свою». Медавар показал, что при некоторых исключительных обстоятельствах это возможно. Но совершенно очевидно, что эти обстоятельства — возможность ввести реципиенту до или немедленно после рождения клетки от донора — не повторяются в условиях повседневной жизни или в критических ситуациях больницы и врачебной практики. Вслед за Медавара многие иммунологи настойчиво пытались найти способ, позволяющий сделать одно взрослое животное толерантным к тканям другого избранного животного.

Эксперименты Медавара можно истолковывать двояко. В соответствии с одним предположением иммунная система созревает в определенный момент, до наступления которого любой введенный в нее или представленный ей антиген будет принят как свой. Вторая гипотеза базируется на том, что иммунная система развивается в противоборстве с различными антигенами, включая свои собственные. При этом огромное количество собственных антигенов, постоянно присутствующих в организме, попросту подавляет те лимфоциты (и их потенциальное потомство), которые несут антитела, специфические по отношению к антигенам данного индивида. Обычно предпочитают рассматривать второе предположение, ибо, как доказано, у взрослых животных можно добиться временной толерантности или по меньшей мере «парализовать» иммунную реакцию введением огромных доз антигена.

Делались попытки навести у взрослого животного толерантность по отношению к некоему органу, взятому от конкретного донора, двумя способами. Первый заключался в следующем: «обрушиться» на иммунную систему реципиента в тот момент, когда она начинает реагировать против инородных антигенов. На практике это означает введение очень больших доз химических иммунодепрессоров при получении реципиентом нового органа, с одновременным добавлением АЛС. Это должно затронуть именно те лимфоциты, которые несут антитела, специфические по отношению к трансплантату, и именно тогда, когда они срабатывают в сторону размножения: целое «семейство» специфических лимфоцитов застигается в тот момент, когда распознавание только начинается; размножение лимфоцитов приостанавливается. Если атака удачна, иммунодепрессивное лечение можно прекратить и тем самым избежать другой опасности — беззащитности организма против любых инфекций в течение многих месяцев и даже лет после пересадки. Описываемый метод создания искусственной толерантности, несмотря на теоретические «огрехи», сразу же дал практические результаты и уже применяется в качестве повседневного лечения после клинических трансплантаций.

Второй метод сложнее. Он основан на открытии того факта, что некоторые вещества стимулируют иммунный ответ. Они нередко используются иммунологами как «адьюванты» — добавочные вещества, усиливающие интенсивность реакций. Взяв суспензию клеток от будущего донора и отделив на центрифуге все крупные, видимые структуры, можно получить очень небольшое количество индивидуальных трансплантационных антигенов. Их смешивают с мощными адьювантами и иммунизируют реципиента полученной смесью. Каким-то, пока не совсем понятным образом это «вводит в заблуждение» или искажает реакции тех лимфоцитов, которые специфичны по отношению к донору, ослабляет или совершенно прерывает реакцию против трансплантата, когда он позже вводится в организм реципиента.

К сожалению, результаты этих исследований во многом непредсказуемы. Методы, успешно примененные

при пересадке определенного органа животным одного вида, не годятся для пересадки иных органов животным другого вида. И хотя рассмотренный метод не разработан настолько, чтобы его можно было применить на человеке, доклады, представленные на Международной конференции по пересадкам в сентябре 1970 года, были найдены «ободряющими». Журнал *Nature* от 26 сентября признавал, что «дальнейшие исследования могут привести к безопасным методам, заставляющим индивида принять трансплантат, не прибегая к продолжительному лечению потенциально опасными препаратами».

Борьба против рака

Суть ракового заболевания состоит в том, что в организме индивида появляется разновидность — злокачественная линия — его же собственных клеток, которая бесконтрольно размножается и растет до тех пор, пока не нарушит нормального функционирования системы в целом настолько, что она разрушается и индивид умирает. Это общий фактор, позволяющий нам свести в одну категорию множество разнообразных заболеваний; на самом же деле внешние признаки различных форм рака настолько не одинаковы, что иногда общее название не столько проясняет, сколько запутывает дело. Из определения общего фактора вытекает, что рак может возникнуть в любом участке организма и представлять собою как лейкоз — изменение циркулирующих клеток крови (лейкоцитов), так и разрастание плотной опухоли, которая убивает организм, просто-напросто перекрывая один из его главных протоков. Злокачественность рака обусловлена бесконтрольным ростом аномальных клеток. Они размножаются гораздо быстрее, чем нормальные клетки, разрастаются в нежелательных направлениях, проникают в здоровые органы или давят на них. Поверхности раковых клеток более гладкие, чем у нормальных, так что контроль, который одна здоровая клетка осуществляет над другой путем простого контакта, по-видимому, также отсутствует. С раком трудно бороться еще и потому, что мы не знаем, как организм контролирует темпы размножения нормальных клеток, как он указывает им, «куда» расти, как со-

прикосновение с соседними клетками влияет на поведение здоровой клетки.

Существуют самые различные способы, которыми пытаются лечить рак ученые разных специальностей. Фармакологи и биохимики надеются найти химические препараты, которые подавили бы раковые клетки, не повредив здоровые, или же обнаружить некое вещество, имеющее первостепенную важность для метаболизма и размножения раковых, и только раковых клеток, а затем лишить их этого вещества. Биофизики и биологи надеются определить характеристики поверхностного контакта или направления роста клеток.

Ученые других специальностей ищут первопричину изменчивости клеток и пытаются устранить вызывающие ее факторы из жизни организма. Известно, что некоторые химические вещества способствуют возникновению рака. Труднее показать, какие именно изменения они вносят в ранее здоровые клетки и как они это делают. (В частности, из-за отсутствия такого рода сведений некоторые люди все еще сомневаются в том, что курение приводит к раку легких.) Ряд вирусов вызывает раковые заболевания у животных, иными словами, вирусы данного типа, введенные животным данного вида, во многих случаях вызывают определенный вид рака. Предполагается, хотя еще не доказано, что присутствие вируса в клетке искажает генетический аппарат этой клетки и ее потомков. Вирусы определенно вызывают не только рак живого организма, но и злокачественное перерождение клеток в лабораторной пробирке. Но хотя недавно из раковых клеток человека были выделены вирусы, никто пока не доказал, что они могут быть причиной рака у человека,— главным образом потому, что мы не вправе экспериментально вызывать опухоли у людей.

Иммунолог находится как бы на полдороге между теми, кто наблюдает за аномальным поведением злокачественных клеток, и теми, кто задается вопросом о первопричинах злокачественного перерождения клеток. Он спрашивает: становится ли злокачественная клетка также и чужеродной? А если да, то каким образом она избегает иммунной реакции, которую должна была бы вызвать?

Пока еще окончательно не доказано, что первоначальное изменение раковой клетки есть изменение ее генетического материала, но многое свидетельствует о том, что это именно так. Подобное допущение вполне основательно, чтобы рассматривать его как жизнеспособную рабочую гипотезу. Если генетическое изменение достаточно, чтобы лишить эффективности обычные контрольные механизмы, оно, по-видимому, достаточно и для того, чтобы получить внешнее выражение в изменении антигенов на поверхности опухолевой клетки. На ней должны иметься «специфические опухолевые антигены» (СОА). Так оно и есть. Вновь история иммунологии оказывается тесно связанной с исследованиями генетически чистых линий мышей, которые проводились в Бар-Харборе, штат Мэн; именно там в начале 50-х годов Джорджу Снэллу удалось показать существование СОА, хотя мысль об этом впервые возникла двадцатью с лишним годами раньше (тогда от нее на всякий случай отказались из-за отсутствия технических средств для доказательства ее справедливости).

Но и доказав существование СОА, иммунологи не смогли найти простых ответов на бесчисленные дальнейшие вопросы. Например, нельзя было сказать, находятся ли СОА на всех раковых клетках, характерны ли для раковых заболеваний одного типа одинаковые СОА и т. д. и т. п. Тем не менее доказательство существования СОА является надежной отправной точкой для дальнейших исследований. Однако прежде чем подробнее развить эту тему, остановимся на некоторых теоретических аспектах соотношения между раком и иммунитетом.

Теория Макферлана Бэрнета непосредственно связывает само существование рака с существованием иммунных систем. Выше мы уже упоминали об этой теории: она исходит из того, что иммунные системы и рак присущи только позвоночным и что, за исключением редких случаев новообразований у насекомых, объясняющихся, вероятно, наследственными генетическими изъянами, ни рак, ни иммунитет у беспозвоночных не встречаются. Отсюда вывод: рак и иммунитет вполне могли развиваться одновременно. Иммунные системы предназначались против паразитов,

но та самая изменчивость клеток, которая необходима для создания иммунитета, открыла также дорогу злокачественным изменениям. Следовательно, чтобы все-таки обеспечить выживание, иммунная система должна была «научиться» контролировать рак, и это ее назначение, естественно, усиливалось деятельностью против инфекций и паразитов. Иначе говоря, изменчивость клеток, первооснова рака, могла возникнуть как побочное следствие большей дифференциации клеток, вызванной усложнением структуры и функций позвоночных организмов, а иммунная система, возможно, развивалась прежде всего как защитный механизм против рака. Быть может, и сейчас в этом состоит ее главное значение.

Независимо от отношения к этим умозрительным предположениям о происхождении рака и иммунитета мысль о том, что иммунная система является нашей первой линией обороны против рака, все больше укрепляется в умах ученых. Нередко это явление называют «иммунологическим надзором»: подразумевается, что в организме человека непрерывно вырабатываются раковые клетки. Естественно, каждое изменение здоровых клеток в сторону злокачественности начинается с одной отдельной клетки. Из этой злокачественной клетки развивается клон дочерних клеток, каждая из которых также злокачественна, ибо она наследует генетическое изменение первой клетки. Задача иммунной системы — выявлять такие отдельные клетки или их очень небольшие клоны. Система надзора обнаруживает, что на поверхности таких клеток имеются чужеродные антигены, которые говорят о том, что внутри клетки произошло генетическое отклонение от «своего» стереотипа. Против подобных клеток развивается иммунная реакция, и они постоянно уничтожаются. Следовательно, у человека или животного перерастание рака в болезнь с такими видимыми симптомами, как опухоль, является результатом поломки механизма надзора и уничтожения. У ракового больного нарушены либо система надзора, либо иммунная реакция, которую должен был бы начать организм против клеток, выродившихся в злокачественные. Подобно внешней инфекции, эта болезнь не раз угрожала и тем из нас, кто, к счастью,

не страдает раком, но всякий раз наша иммунная система выявляла и уничтожала опасность.

Не будет ошибкой уподобить эту систему полиции или контрразведке. Преступника или предателя надо выявить и обезвредить прежде, чем его действия станут угрожать всему обществу. При этом, однако, не следует вторгаться в жизнь основной массы честных граждан. Но преступник нередко скрывается от преследования именно под личиной добропорядочного гражданина. Даже заподозренный полицией, он может избежать ареста и заключения, наняв чрезвычайно ловких, искусных адвокатов, и всякий раз отделываться легким испугом (антигены слишком слабы, чтобы вызвать полную иммунную реакцию). Существует и третий вариант: полиция сама слишком плоха и слаба.

Мы прибегли к столь пространной аналогии, так как, на наш взгляд, она помогает объяснить, какими путями иммунологи надеются в один прекрасный день добиться успеха в лечении рака. Но, втиснув концепцию «иммунологического надзора» между довольно абстрактной теорией и некой аналогией, мы, возможно, представили ее менее реальной, чем она есть на самом деле. Приведем некоторые доказательства ее реальности.

Для этого вновь обратимся к генетически чистым высокоинбредным линиям мышей, где каждая особь так похожа на другую, что их можно считать идентичными близнецами: любая особь распознает ткани от другой особи той же линии как свои собственные, они легко обмениваются органами. Если пересадить часть опухоли или ввести массу опухолевых клеток животному той же линии, что и донор — носитель опухоли, трансплантат приживется и опухоль начнет расти в организме реципиента. При трансплантации между разными линиями после очень короткого периода роста опухоль будет отторгнута. Это показывает, что трансплантационные антигены опухолевых клеток в общем такие же, как и антигены животного, в организме которого эти клетки росли первоначально.

Но, вводя прививочный материал из здоровых и раковых тканей животных донорской линии животным другой линии, можно вызвать у последних обыч-

ное образование антител против этого прививочного материала. При сравнении антисывороток животных, получивших здоровые и раковые ткани, обнаруживаются отличия. Действительно, антисыворотку от животных, получивших раковые ткани, можно заставить реагировать со здоровой тканью от животных донорской линии вплоть до полного израсходования антител против здоровой ткани; однако в антисыворотке все еще будет наблюдаться активность антител. Значит, в раковой ткани имеются дополнительные антигены.

Доказано, что можно иммунизировать животных против раковых заболеваний, вызываемых химическими веществами (канцерогенами) и вирусами. Для этого убитые опухолевые клетки вводят будущему реципиенту — животному той же линии, что и донор. Все последующие попытки пересадить опухоль от донора к реципиенту окажутся безуспешными, поскольку организм последнего дает иммунный ответ против пересаженных опухолевых клеток.

Современные иммунологи всерьез заинтересовались проблемами рака после эксперимента, проведенного в 1951 году Прэнном и Мэйном; последние использовали разновидность рака, вызываемую химическим веществом метилхолантреном. С тех пор удалось выяснить, что при вирусных формах рака на поверхности злокачественных клеток имеются антигены, определенно отражающие тот факт, что часть генетического материала вируса внедрилась в генетический аппарат клетки. Все опухоли, наведенные этим вирусом, какой бы участок организма они ни поражали и как бы они ни выглядели, несут один и тот же антиген — отражение внедрившегося вируса.

(При некоторых опухолях как у крыс, так и у человека на поверхности опухолевых клеток были найдены антигены, отсутствующие на здоровых взрослых клетках, но обнаруживаемые на тканях зародышей данных видов. Это наблюдение подтверждает гипотезу о том, что раковые клетки, возможно, «возвращаются» к недифференцированному состоянию, характерному для ранних стадий развития.)

Весьма явные последствия иммунизации легче всего продемонстрировать на примере раковых заболеваний,

вызываемых вирусами или химическими веществами. Спонтанно возникающие раковые опухоли, обычно растущие медленнее, обнаруживают гораздо меньшую антигенную активность. Именно этого следует ожидать в том случае, если справедлива теория иммунологического надзора. Было также четко доказано, что иммунная система реагирует на трансплантацию рака точно так же, как на пересадку здорового органа. При отторжении рака особенно важна реакция клеточного иммунитета. Несмотря на производство циркулирующих в крови антител против СОА, они, по-видимому, не способны убить клетки опухоли. Но антитела могут атаковать клетки диссоциированных форм рака, например, при лейкозе или раке костного мозга, когда раковые клетки не образуют плотной опухоли, а циркулируют по отдельности. Действительно, можно ясно продемонстрировать, что феномен усиления путем воздействия антител способствует «успеху» пересадки опухоли: сперва животное-реципиент иммунизируется малыми дозами или убитыми клетками предполагаемого опухолевого трансплантата, а затем, когда в организме реципиента начинают циркулировать антитела, можно пересадить и саму опухоль. Этот прием позволяет пересаживать плотные опухоли от одной линии животных к другой. Наконец, такую пересадку легче осуществить очень молодому реципиенту: именно в этот период жизни, до полного развития иммунной системы, легче наводится и толерантность.

Логический вывод из приведенных данных крайне огорчителен: иммунодепрессивное лечение, применяемое в клинике, чтобы помочь реципиенту избежать отторжения пересаженного органа, не только делает человека более подверженным инфекции патогенных организмов, которые угрожают ему всегда, но и повышает вероятность заболевания раком, пока система надзора выведена из строя. Исследование общих проблем СОА показало, что антилимфоцитарная сыворотка особенно облегчает рост опухолей, поэтому ее широкое использование в клинических пересадках в целом нежелательно. АЛС применялась в опытах как лабораторное средство для классификации иммунологических проблем рака: ее эффект сравнивался

с результатами удаления тимуса у молодых животных. Главное назначение АЛС — атакуя лимфоциты, ослабить реакцию клеточного иммунитета. Удалось выяснить, что введение АЛС вскоре после рождения повышает как вероятность развития опухолей, так и скорость их роста.

Более того, даже обычные химические иммунодепрессанты, применяемые после трансплантаций, способствуют увеличению заболеваемости пациентов раком. До сего дня во всем мире получили почку около 4000 человек. По самым последним данным, примерно у 30 из них развились раковые заболевания, чаще всего ретикулярноклеточные саркомы. Распространенность данного вида рака среди здорового населения — менее 1 случая на 100 000 человек, а среди 3000 реципиентов почки он встречался 12 раз. Разумеется, такая вероятность наведения рака слишком мала, чтобы служить противопоказанием к пересадкам, но она довольно красноречиво свидетельствует о роли иммунной системы в предупреждении раковых заболеваний при обычных условиях.

Если верно, что большинство раковых клеток уничтожается иммунной системой, прежде чем успеет сильно размножиться; если верно, что рак выливается в устойчивые, клинические формы только потому, что поверхностные антигены слишком слабы и не вызывают полной иммунной реакции, — тогда иммунологи должны найти способ усиления иммунной реакции, чтобы удар наносился по уже развившемуся новообразованию. Большинство онкологов и иммунологов согласно с такой постановкой вопроса, а многие иммунологи уже ищут пути лечения раковых больных.

К числу пионеров в этой области следует отнести Эвриона Митчисона, который работал с Джорджем Снэллом в Бар-Харборе в те годы, когда было окончательно доказано существование специфических опухолевых антигенов (СОА). Ныне он возглавляет группу в Национальном научно-исследовательском медицинском институте в Милл-Хилле (Лондон), а его подход к проблеме типичен для многих иммунологов. Ход рассуждений Митчисона сводится к следующему: поскольку СОА развившейся опухоли слишком слабы, чтобы вызвать полную иммунную реакцию,

лучше всего поместить на поверхность опухолевых клеток новые «сильные» антигены. Эти новые антигены, или определители, называются «вспомогательными». Не составляет труда прикрепить к поверхности клеток какие-либо молекулы: это делается с помощью хорошо известных химических реакций. Если молекулы, прикрепленные к поверхности клеток, обладают антигенным действием (грубо говоря, если это достаточно крупные молекулы, способные самостоятельно вызывать иммунную реакцию), то задача выполнена. Известно, что ряд гаптенов и некоторые виды белков, обладающих антигенными свойствами, могут быть прикреплены к поверхности клеток; они так часто применялись для других исследований, так хорошо изучены в лабораториях, что их воздействие поддается количественной оценке. Это превосходные «помощники». У больного берут популяцию опухолевых клеток и помещают на них определитель клеточной поверхности. Если с этой целью используется наиболее изученный гаптен, динитрофенол, то вся процедура сводится к простой химической реакции в пробирке. Измененные клетки пересаживают мыши той же линии, у которой неизменные раковые клетки хорошо приживаются. При лечении человека измененные клетки его собственной опухоли возвращаются ему же. Появление вспомогательных определителей — новых антигенов — вызывает иммунную реакцию у реципиента пересаженных клеток, даже если им оказывается владелец клеток, теперь претерпевших изменение. Но реакция против вспомогательных антигенов усиливает и реакцию против СОА, которые находятся поблизости на поверхности клетки. Лимфоциты, специфические по отношению к СОА, чья активность, таким образом, повысилась, сильнее воздействуют на специфические антигены первоначальной опухоли и разрушают ее клетки.

В последние два года проведено немало экспериментов для доказательства этих выводов. В лабораторных опытах использовались крысы и мыши, в клинических — раковые больные. Одни результаты весьма обнадеживают, другие не вселяют оптимизма. При истолковании результатов и разработке последующих опытов трудность заключается в том, что никто

точно не знает, как именно действуют вспомогательные антигены. Ясно, что в некоторых случаях они и в самом деле помогают — в том смысле, что первоначальная опухоль подвергается сильной атаке. Возможно, вспомогательные антигены как-то ослабляют измененные клетки — видимо, так же, как ослабляются бактерии и вирусы при изготовлении вакцин против инфекционных заболеваний. Не исключено, что иммунная реакция против измененных, ослабленных клеток поражает и опухоль, то есть благотворна для больного.

Ученые рассматривают и ряд других механизмов. Быть может, вспомогательные антигены создают на измененных клетках уязвимое место; либо переносят их в такие области, как лимфатические узлы, где иммунная реакция усиливается местным эффектом; либо, наконец, само их присутствие как-то модифицирует структуру СОА измененных клеток, а это в свою очередь усиливает реакцию, распространяющуюся и на СОА неизмененных клеток.

Несмотря на известную привлекательность, упомянутые механизмы не представляют большого интереса для иммунологической теории.

Наибольший интерес вызвало бы доказательство того, что благотворный эффект вспомогательных определителей объясняется их стимулирующим воздействием на реакции клеточного иммунитета. Это способствовало бы подлинной эффективности метода, ибо именно клеточную реакцию мы стремимся вызвать против опухоли.

Существует немало данных, указывающих на то, что деятельность вспомогательных антигенов является частью механизма клеточного иммунитета. Известно, например, что при введении гаптена, связанного с неким белком, клеточные реакции иммунитета стимулируются только против данного белка-носителя и оказываются невключенными, если затем вводится гаптен, связанный с каким-то другим белком. Точно так же если антитела против белка-носителя вырабатываются в организме другого животного, а затем вводятся реципиенту, то вспомогательного эффекта не наблюдается. Рассматривая вспомогательный эффект с точки зрения продолжительности, можно предположить,

что он на самом деле часть реакции клеточного иммунитета: он появляется очень скоро после иммунизации, задолго до того, как организм реципиента успевает выработать большое количество антител, а быстрый ответ — характерная черта клеточной реакции. Наконец, опыты, в которых АЛС использовалась в сочетании с методом вспомогательных антигенов, показали, что результаты сильно варьируют в зависимости от доз АЛС и времени их введения. Поскольку АЛС, атакуя в первую очередь циркулирующие тимус-зависимые лимфоциты, воздействует главным образом на клеточную реакцию, представляется, что различия в эффекте вспомогательных антигенов при одновременном введении АЛС объясняются тем фактом, что деятельность этих антигенов связана с клеточной реакцией.

Несмотря на отсутствие твердых научных данных, иммунологи надеются доказать, что тимус-зависимые лимфоциты и лимфоциты — производители антител сотрудничают друг с другом. Как полагают, Т-лимфоциты (циркулирующие долговечные лимфоциты, отвечающие как за иммунологическую память, так и за реакции клеточного иммунитета), сталкиваясь с антигенами на поверхности клеток, не только быстро размножаются, но и буквально подхватывают антиген какой-то частью своей молекулярной структуры. Затем они преподносят его лимфоцитам — производителям антител, чтобы стимулировать последние (В-лимфоциты) к выработке антител и уничтожению несущей антиген клетки. Полагают также, что вспомогательные антигены активизируют этот процесс, либо помогая Т-лимфоцитам лучше «захватить» антиген, либо стимулируя В-лимфоциты эффективнее, чем это делают, скажем, слабые СОА.

Пока все сказанное следует отнести к области умозрительных догадок. Если они подтвердятся, то изучение связи между возникновением рака и иммунной системой в очередной раз поможет решить одну из теоретических проблем иммунологии: проблему отношений между двумя семействами лимфоцитов, двумя орудиями иммунной системы. Вооруженные новыми знаниями, иммунологи постарались бы найти более действенные способы, быть может, более эф-

фективных «помощников» для усиления естественной иммунной реакции против опухолей.

Но было бы несправедливо считать, что усилия иммунологов в борьбе против рака носят чисто теоретический характер, направлены прежде всего на решение их собственных профессиональных проблем, а лечение больных — всего лишь производное благо. Иммунологическое лечение рака уже началось. Одна из самых обширных программ такого рода выполнена в больнице городка Вильжюиф близ Парижа профессором Жоржем Матэ из Института онкологии и иммуногенетики. Матэ по праву стяжал себе славу одного из ведущих специалистов по облучению, лучевой болезни и костному мозгу. В конце 1969 года в журнале *British Medical Journal* он сообщил о лечении 20 пациентов, страдавших одной из разновидностей лейкоза. По мнению Матэ, иммунологический метод должен был сработать лучше, если число раковых клеток максимально снижено. С этой целью все его больные прошли полный курс лечения химическими препаратами, которые убивают клетки белой крови (в настоящее время применение этих препаратов для уменьшения количества лейкозных клеток является, по сути дела, единственным способом борьбы с этой болезнью, которая обычно быстро приводит к фатальному концу). Когда максимально возможное количество лейкозных клеток погибло, ученый приступил к иммунологическому лечению.

Некоторым своим пациентам он стал постоянно вводить БЦЖ — ослабленную разновидность возбудителя туберкулеза, ныне систематически применяемую для противотуберкулезных вакцинаций (см. гл. 2). Каждый четвертый или восьмой день больные получали новую дозу с целью общего, неспецифического стимулирования иммунной системы. Другим больным он инъецировал большое количество убитых злокачественных клеток крови, собранных среди людей, страдающих лейкозом. Еще одной группе пациентов вводили как БЦЖ, так и лейкозные клетки. Наконец, имелась контрольная группа больных, которая получала лишь общепринятое химиотерапевтическое лечение. Чтобы лучше понять результаты исследований Матэ, необходимо пояснить, что

в течение некоторого времени химиотерапия помогает всем больным, но поскольку неубитые, выжившие раковые клетки размножаются бесконтрольно быстро, то в конце концов наступает рецидив. Практически нельзя сказать, что больной лейкозом окончательно «выздоровел» в обычном смысле этого слова, то есть навсегда избавлен от недуга: эффективность лечения измеряется лишь отрезком времени до «рецидива».

В опыте Матэ у всех пациентов, получавших общепринятую химиотерапию, рецидив наступил примерно в обычное время. Более чем у половины больных, которые проходили курс иммунотерапии, также произошли рецидивы. (Возможно, это еще один признак недостаточности реакции клеточного иммунитета.) Четверо пациентов довольно долго чувствовали себя хорошо, но затем, в различные сроки после окончания химиотерапии—от семи месяцев до двух с половиной лет,—болезнь рецидивировала. Тем не менее имеется пациент, который хорошо себя чувствует через три с лишним года с момента иммунотерапии, а четверо жили без рецидивов более двух лет. Всего же семеро из двадцати пациентов, получавших иммунологическое лечение, свыше года живут без рецидивов и продолжают курс лечения.

Лечение Матэ—и это, пожалуй, самое важное—иллюстрирует общий метод, посредством которого иммунология, вероятнее всего, широко включится в разработку проблемы рака. Представляется, что до решения основных теоретических аспектов иммунного надзора и его механизма клинические успехи скорее всего будут связаны с лечением опухолей современными стандартными способами: хирургическим путем и методами лучевой терапии; завершает дело химиотерапия. При лечении опухолей и лейкоза проблема состоит в следующем: почти невозможно с уверенностью сказать, что все раковые клетки до единой удалены либо убиты химическими препаратами или облучением. Пока в организме остается хоть одна раковая клетка, их размножение может возобновиться. Но именно с немногими разрозненными клетками и призвана наилучшим образом справляться иммунная система, ибо в этом состоит ее естественная

функция иммунного надзора. Итак, вполне вероятно, что именно такой иммунологический подход найдет широкое применение в лечении рака.

Иммунология и воспроизводство

На первый взгляд младенец самым фактом своего существования опрокидывает иммунологическую теорию. Это успешная трансплантация без помощи хирурга или иммунолога. Ребенок, несомненно, чужероден по отношению к матери: половина его наследственного материала получена от отца, иными словами, на поверхности его клеток имеются антигены, чужеродные для матери. Опыты на животных показали, что обычно новорожденный отторгает кожный трансплантат от матери, и наоборот. Почему же организм матери не отторгнет младенца еще в утробе?

Пойдем дальше, к самым истокам процесса. Позволительно задать вопрос: почему организм женщины не отторгает мужское семя? Нормальный половой акт предполагает введение в женский организм большого количества абсолютно чужеродных клеток, которые вполне могли бы вызвать иммунную реакцию организма женщины. Однако этого, по-видимому, не происходит. В чем же причина?

В настоящее время на эти вопросы нет ответа. Вернее, есть целый ряд вариантов, но ни один из них не имеет достаточно твердого научного обоснования. Однако выяснить, какой из возможных ответов окажется правильным,—задача, увлекательная не только для иммунологов и физиологов, но и весьма ценная с практической точки зрения. В решении указанных проблем иммунологии и воспроизводства, так сказать, в «жизненном» применении полученных знаний и заключается третий аспект значения современной иммунологии.

Очевидно, трансплантат, то есть младенец, обладает какими-то преимуществами, коль скоро он неуязвим для иммунной системы. Вероятно, между организмом матери и зародышем существует некий барьер, непреодолимый для иммунной системы матери. Но при ближайшем рассмотрении этого предполагаемого барьера деятельность его оказывается в

высшей степени выборочной, а природа строения представляется весьма умозрительно. Ибо барьер *пропускает* иммуноглобулины, то есть антитела, от матери к ребенку. Это, несомненно, относится к IgG, самому распространенному типу антител — обычных антител против инфекционных заболеваний. Большинство людей знает, что уже с момента появления на свет в течение первых месяцев жизни младенец обладает некоторым иммунитетом против инфекционных болезней. Если мать переболела корью, ее противокоревые антитела передаются ребенку, так что на самом раннем этапе он оказывается защищенным. Грубо говоря, этот механизм представляется эволюционным приспособлением, «прикрывающим» ребенка в течение времени, которое требуется, чтобы его собственная иммунная система созрела и могла бороться с агрессорами. Но в некоторых случаях, подробнее рассматриваемых ниже, материнские антитела преодолевают барьер и в прямом смысле слова атакуют клетки плода.

Более того, клетки зародыша могут преодолевать барьер и поступать в кровоток матери — это чаще всего происходит с клетками красной и белой крови во время родов. Но это может случиться и раньше, особенно при кровотечениях, свойственных женщинам с высоким кровяным давлением в последние шесть недель беременности. Барьер, видимо, главным образом предупреждает переход трансплантационных антигенов от ребенка к матери и лимфоцитов от матери к ребенку, чтобы не допустить реакции клеточного иммунитета против плода. К сожалению, имеющихся сведений либо недостаточно, либо они сомнительны и даже противоречивы. Однако, как показали новейшие исследования, на материнской стороне плаценты действительно имеется некий барьер — возможно, слой крупных молекул, называемых мукополисахаридами, которые очень распространены в биологических структурах.

Мы назвали ребенка «успешным трансплантатом», а, как уже известно, трансплантат в некоторых отношениях похож на рак — по крайней мере с точки зрения иммунной системы. Недавно начаты весьма увлекательные исследования, проводимые главным обра-

зом именно в этом аспекте. Небольшую группу клеток, развившихся из оплодотворенной яйцеклетки млекопитающих, ученые имплантируют в стенку матки. Выяснилось, что ее поведение там в первое время весьма напоминает инвазивный рак. Более того, на этой стадии она не вызывает иммунной реакции у матери, а между тем именно в этот период должен был бы проявиться иммунологический надзор. Если эту небольшую группу клеток, о которой идет речь и которая представляет собой эмбрион на самой ранней стадии развития, изъять из матки, естественного места его пребывания, и пересадить в другую часть того же организма или даже в организм совсем другого животного, то в начале она будет вести себя точно так же, как в матке, то есть подобно ткани инвазивного рака.

Можно, например, выращивать эмбрион мыши на ранней стадии в яйцках мыши-самца или среди почечных клеток матери. И в том, и в другом случае группа быстро размножающихся клеток защищена от иммунной реакции тканей организма-хозяина. Возможно, это достигается тем, что растущий эмбрион окружает себя слоем прозрачной защитной ткани. Возникает вопрос: не так ли удастся выжить и разрастающимся раковым клеткам? Выяснение деталей этого процесса имеет бесспорное значение для иммунологии, онкологии, физиологии и эмбриологии. Среди пионеров проводимых исследований назовем знаменитого французского ученого Андре Львова и блестящего молодого ученого из Оксфорда Дэвида Кёрби, трагически погибшего в автомобильной катастрофе два года назад.

В ходе исследований получены кое-какие практические результаты. Мы пока не знаем, почему женский организм не отторгает мужскую сперму, но у некоторых бесплодных женщин, обращавшихся за медицинской помощью, действительно происходила иммунологическая реакция против семени их мужей; иммунодепрессанты помогли им родить желанных детей. И хотя успехи кажутся крайне скромными, ибо помощь была оказана лишь группе пациенток, суть этого явления в другом: оно открывает возможность иммунологического предупреждения беременности.

По-видимому, теоретически ничто не препятствует искусственной иммунизации женщины против сперматозоидов. Сейчас некоторые ученые работают над этой проблемой. Преимущество по сравнению с различными видами распространенных в наши дни химических противозачаточных средств заключается в отсутствии опасных побочных эффектов и в долговременном действии одной короткой процедуры. Вопрос другой: обратим ли этот эффект? Иными словами, сможет ли женщина, пожелавшая иметь ребенка, освободиться от иммунитета против мужских клеток? Но это, видимо, проблема далекого будущего.

Более насущным и пока гораздо более практичным является метод, разработанный иммунологами и применяемый главным образом в клинической диагностике и для лечения осложнений, связанных с деторождением.

Введя понятие антитела с его необычной специфичностью по отношению к данному единственному типу молекул, иммунологи вложили исключительно тонкое орудие в руки представителей других биологических наук. Теперь ученые могут распознавать ничтожно малые количества биологических веществ, даже когда они входят в крупные комплексы молекул, типичных для живого существа. В частности, метод радиоиммунного анализа очень помог физиологам в распознавании и выделении гормонов.

Гормоны — химические посланцы организма. Они вырабатываются во многих местах — в основании головного мозга, различными эндокринными органами, органами размножения — и циркулируют в кровотоке, достигая тех или иных органов и с высокой степенью специфичности стимулируя их к соответствующей деятельности. Достаточно чрезвычайно малых доз гормона, чтобы видоизменить деятельность организма. У женщин наличие в моче гормона — хорионального гонадотропина — служит признаком беременности. С выделением этого гормона врачи получили возможность проводить быстрый и несложный тест на беременность. Делается это так. Некоторое количество гормонов вводится кроликам для производства антисыворотки. Кроме того, гормон присоединяется к убитым и стабилизированным клеткам красной кро-

ви. При смешивании кроличьей противогормонной антисыворотки с клетками крови, обработанными гормоном, происходит агглютинация: связываясь с гормоном на поверхности клеток, антитела склеивают их. Но если к смеси добавляется «свободный» гормон, находящийся в моче беременной женщины, антитела предпочитают связываться с ним, а не с гормоном на клетках, поэтому последние на агглютинируются. Это воздействие поддается количественному измерению: «торможение гемагглютинации» прямо пропорционально количеству свободного гормона в образце мочи. Описываемым методом обнаруживается присутствие всего лишь 20—40 единиц гормона в литре мочи, в то время как прежний, чисто биологический тест Фридмана требовал наличия 1000—2000 единиц гормона на литр, чтобы дать определенный ответ о беременности.

Радиоиммунный анализ может оказаться в десятки раз чувствительнее, чем описанный иммунологический тест. Действительно, сейчас это наилучший метод определения многих гормонов, например гормона роста, или гастрин, в клинике. Разумеется, предварительно эндокринологи или лечащие врачи должны выделить некоторое количество гормона. Полученный материал или же образцы такого же гормона, взятые от животных, используются для приготовления антисыворотки — чаще всего на морских свинках, которые вырабатывают очень хорошие антитела против гормонов. Затем гормон метят радиоактивными атомами. Известные количества меченого гормона и антисыворотки добавляются к сыворотке крови человека, у которого требуется выяснить наличие и количество гормона. Антисыворотка соединяется с меченым и немеченым гормоном в том же соотношении, в каком они имеются в пробирке. Комплекс антитело — гормон выпадает в осадок, отделяемый от смеси. Измеряя радиоактивность, можно с высокой точностью подсчитать количество меченого гормона в осадке и, следовательно, количество немеченого гормона в исходном образце. Радиоиммунный анализ позволяет обнаруживать до 3 пг^1 гормона. Этот метод нашел

¹ 1 пг (пикограмм) = 10^{-12} г. — Прим. ред.

также широкое применение для определения количества инсулина в кровотоке больных диабетом.

Вообще антитела могут применяться для выявления любого количества ферментов, гормонов и других биологических веществ. Используя антитела, помеченные флуоресцирующим красителем, можно даже проследить, в каких органах вырабатываются или действуют гормоны и ферменты.

Но величайшим достижением иммунологии было открытие метода, позволяющего преодолеть гемолитическую болезнь у новорожденных. Слово «гемолитический» указывает на основной процесс, «лизис», то есть расщепление и гибель клеток крови младенца. Большинству из нас это заболевание известно как физиологическая желтуха у резусных детей.

Опасность осложнения возникает с момента установления у матери отрицательного, а у отца — положительного резус-фактора. Эти термины свидетельствуют о присутствии (или отсутствии) на клетках крови некоторых антигенов, весьма сходных с хорошо знакомыми нам группами крови АВ0. У огромного большинства людей имеются резусные антигены, число женщин с отрицательным резус-фактором очень невелико: например, в Англии, по оценкам, ежегодно рискуют столкнуться с проблемой «резусного ребенка» 64 000 женщин при общем количестве рождений приблизительно 800 000 в год. Если при беременности в кровоток женщины с отрицательным резус-фактором проникнут клетки крови ее ребенка, унаследовавшего от отца положительный резус-фактор, она иммунизируется и вырабатывает антитела против резус-фактора. При следующей беременности противорезусные антитела, находящиеся теперь в системе матери, могут преодолеть «барьер» в плаценте и атаковать клетки крови ребенка, пребывающего в утробе. Сила этого нападения бывает различной: оно либо угрожает ребенку смертью еще до рождения, либо заканчивается всего лишь легкой формой желтухи. Нередко приходится заменять всю собственную кровь ребенка массивным переливанием свежей крови сразу же после рождения. Эта свежая кровь поддерживает жизнь ребенка до тех пор, пока антитела от матери

не утратят активности; затем у ребенка восстанавливается самостоятельное кровоснабжение.

Разумеется, так происходит не со всеми резус-положительными детьми, рождающимися от резус-отрицательных матерей. Это может случиться только при второй и последующих беременностях, так как надо, чтобы кровь первого ребенка иммунизировала организм матери. К тому же клетки крови младенца не всегда поступают в кровоток матери; это бывает только при кровотечениях или во время родов, когда плацента повреждается или рвется. Вероятность иммунизации матери — всего лишь 1 : 10. Но в 20% случаев организм женщин, которым грозит подобная опасность, дополнительно защищен: если кровь матери несовместима с кровью ребенка по линии антигенов АВ0, то клетки крови ребенка, проникающие в кровоток матери, разрушаются прежде, чем успевает произойти иммунизация против резус-фактора.

Именно эти сравнительно редкие случаи естественной защиты против явления, получившего научное название «изоиммунизации», дали ключ к решению проблемы. Понятия «резус-положительный» и «резус-отрицательный» — очень упрощенные. Все дело в том, что резус-фактор контролируется не одним, а несколькими взаимосвязанными генами.

Группа ученых из Ливерпуля во главе с К. Кларком изучала генетику бабочек вне всякой связи с проблемой резусных детей. Среди самок вида *Papilio tetron* имеется два распространенных типа: у одних нет хвостика на крыльях, черное туловище и большое белое пятно на задних крыльях; у других хвостик есть, туловище желтоватое, а пятно маленькое. Эксперименты показали, что преобладает второй генотип, причем всего одного гена достаточно, чтобы перевести первый тип во вторую, доминирующую форму. Но часто появлялись и самки третьего типа — с хвостиком на задних крыльях, черным туловищем и маленьким белым пятном. Так что окончательные характеристики определялись не одним, а несколькими взаимосвязанными генами, которые, кроме того, взаимодействовали с половыми генами, поскольку самцы этого вида выглядели совершенно иначе. По аналогии Кларку пришла мысль: если бабочки насле-

дуют внешние признаки таким же образом, как человек наследует резус-фактор, то, подражая природе, мы сможем бороться с изоиммунизацией. Несовместимость по линии антигенов АВ0 разрушает резус-положительные клетки ребенка, прежде чем они успевают иммунизировать мать. Следовательно, надо искусственно создать несовместимость. Теперь резус-отрицательной женщине, родившей резус-положительного ребенка, немедленно вводят антитела против резус-фактора, выработанные в другом организме. Эти антитела убивают резус-положительные клетки крови ребенка, прежде чем они успевают иммунизировать мать. В результате при следующей беременности у нее отсутствуют собственные антитела против резус-фактора, которые могли бы пагубно отразиться на крови ребенка. Инъекция антител против резус-фактора не вредит ни первому ребенку, ибо он уже родился, ни матери, поскольку она и так резус-отрицательна.

До внедрения гипотезы в клиническую практику пришлось проделать большую работу. Сначала Кларк испытал метод на нескольких добровольцах-мужчинах. Резус-отрицательным мужчинам вводили резус-положительную кровь, а затем тут же — антитела против резус-фактора. В большинстве случаев они срабатывали: мужчины не иммунизировались против резус-фактора на клетках резус-положительной крови. Затем последовали первые клинические испытания. Некоторым резус-отрицательным женщинам, родившим в первый раз резус-положительного ребенка, немедленно после родов вводили антитела против резус-фактора. Инъецированные антитела выводятся из организма несколько месяцев спустя; следовательно, критерием успеха должно было служить отсутствие антител против резус-фактора по истечении срока действия искусственных антител. Вопрос стоял так: будут ли производиться в организме женщин собственные антитела против резус-фактора, которые могли бы повредить следующему ребенку? Исследователи надеялись, что их методом удастся защитить в лучшем случае 75% женщин. На самом же деле первые результаты свидетельствовали о почти 100%-ном успехе.

Однако ученые сомневались: не было ли введение «пассивных» антител просто маскировкой того факта, что женщины все же были иммунизированы резус-фактором? Окончательный ответ можно было получить лишь во время следующей беременности. Опасения не оправдались. Сейчас лечение применяется во многих медицинских центрах. До сих пор оно почти всегда было успешным.

По чистой случайности тот же принцип почти одновременно был открыт в 1967 году американскими учеными. В США совершенно независимо проводились исследования в Колумбийском и Корнеллском университетах в Нью-Йорке, а также в Лонг-Биче (Калифорния). Полученные данные подтверждают перспективность этого метода.

Правда, не решена еще одна чисто практическая проблема. Поскольку крайне трудно определить, получила ли резус-отрицательная женщина клетки крови от резус-положительного ребенка, идеально было бы делать всем таким женщинам инъекции сразу же после родов. Но для этого понадобилось бы очень большое количество антител против резус-фактора, а получить их можно только из организма резус-отрицательных мужчин: добровольцам вводят резус-положительную кровь, а затем берут от них сыворотку. При этом не исключены случаи заболевания сывороточной (инфекционной) желтухой, пусть даже крайне редкие.

И все-таки проблема резусных детей решена. Иммунология может записать на свой счет важное практическое достижение в области воспроизводства, хотя, принимаясь за лечение младенца, этого привилегированного представителя рода человеческого, иммунолог вынужден признать, что его наука вообще-то поставила больше вопросов, чем решила¹.

¹ К тому времени, когда шла корректура этой книги, профессор Кларк и его сотрудники опубликовали результаты самой широкой проверки своего метода (журнал *British Medical Journal*, January 11, 1971). Они оказались в высшей степени удовлетворительными и окончательно доказали, что благодаря новому лечению множество матерей с отрицательным резус-фактором защищены при последующих беременностях.

Промехи иммунитета

Итак, мы стали тем, чем стали, потому что иммунная система развилась именно так, а не иначе. Произошло изменение в одной из длинных спиральных молекул, которые мы теперь рассматриваем как носителей нашей наследственности. В результате данная спиральная молекула стала обладать способностью удерживать собранный вокруг себя химический материал и предупреждать его «растаскивание» другими спиральными молекулами. Соответственно измененная молекула получила преимущество перед весьма сходными неизмененными молекулами, которое мы истолковываем следующим образом: млекопитающие или позвоночные с данной иммунной системой жили дольше и плодились больше, чем виды, у которых она отсутствовала. Мы знаем только то, что изменение оказалось эволюционно выгодным, поскольку оно не исчезло. Употребляя слово «выгодный», мы имеем в виду «выгодный с точки зрения выживания». Речь идет не о том, что мы победили в каком-то длительном состязании, просто мы выжили. Иммунная система, позволяющая нам выживать лучше, чем какая-либо другая, не предназначалась для того, чтобы мы могли жить. Она просто возникла, причем ее достоинства в целом перевесили недостатки. До сих пор мы рассматривали только преимущества иммунной системы. Перевернув медаль, мы убедимся, что обратной стороны у нее нет: механизм тот же, а такие отрицательные явления, как аллергия, гиперчувствительность немедленного и замедленного типов — следствия тех же явлений, которые мы считали достоинствами.

Аллергия

Судя по всему, люди издавна страдали астмой, сенной лихорадкой, крапивницей или непонятным расстройством, при котором человек, поев устриц или крабов, покрывается сыпью или тяжело заболевает. Но первое указание на взаимосвязь и иммунологическую первооснову этих явлений мы встречаем в самом начале текущего столетия. В 1902 году два французских ученых, Портье и Рише, находились среди приглашенных на яхте монакского князя Альберта, совершавшего прогулку по Средиземному морю. То ли медузы мешали ему купаться, то ли по другой неведомой нам причине, князь Альберт предложил Портье и Рише изучить яд медузы под названием *Physalia*. Двое ученых тут же, на борту яхты, начали эксперименты и вскоре установили, что экстракт из длинных волнистых волокон медузы чрезвычайно токсичен для уток и кроликов. Но, вернувшись во Францию, они более не имели возможности доставать образцы физалии, и тогда Рише занялся изучением щупалец морского анемона, *Actinaria*. Вот как описывает сам Рише открытие гиперчувствительности:

Пытаясь определить токсичную дозу экстрактов, мы вскоре установили, что это возможно только по прошествии нескольких дней; дело в том, что отдельные собаки не умирали после введения экстракта в течение четырех, пяти и более дней. Тогда мы взяли животных, которые получили недостаточно сильную дозу, чтобы провести повторный опыт, когда они выздоровеют. И тут произошло неожиданное. Выздоровевшие собаки обнаружили сильнейшую чувствительность и подышали через несколько минут после введения малых доз. Типичнейший опыт, результаты которого не подлежат сомнению, был проведен на собаке, отличавшейся отменным здоровьем. Сначала мы ввели ей 0,1 мл глицеринового экстракта. Животное не заболело. Через 22 дня, в течение которых собака была абсолютно здорова, я повторно ввел ей такое же количество экстракта. Прошло всего несколько секунд, и наступило полное расстройство: животное начало тяжело дышать, едва могло ползать, завалилось на бок, начался понос, рвота с кровью. Меньше чем через полчаса собака была мертва.

Портье и Рише назвали вновь открытое явление «анафилаксией» (от греческих корней *филаксис* — охрана и *ана* — обратное, противоположное) в противовес «профилактике» — введению вакцин с целью защиты. Не прошло и года, как ученый по имени

Артюс доказал, что анафилаксия вызывается также повторными инъекциями веществ, которые при однократном введении совершенно безобидны. Сейчас мы знаем, что раздражение от укусов насекомых чаще вызывается нашей собственной пресенсибилизацией к антигенам слюны насекомых, нежели каким-то ядом, которого нет у таких созданий, как комары.

С самого начала ученые, в частности Артюс, настаивали на том, что анафилаксия — иммунологическое явление. Это утверждение оказалось не только верным, но и почти тут же нашло практическое применение. То были дни расцвета сывороточной терапии. В первое десятилетие XX века ученые верили, что, идя по стопам Пастера, они смогут победить инфекционные болезни. После того как впервые удалось предупредить брюшной тиф среди английских солдат во время англо-бурской войны, некоторые энтузиасты пророчили величайшее торжество серотерапии над всеми болезнями. Как мы теперь видим, предсказание это не сбылось. Широкому внедрению серотерапии в медицинскую практику препятствовало то обстоятельство, что повторные инъекции сыворотки могли вызвать анафилактический шок и смерть или же медленное, «отсроченное», появление симптомов сывороточной болезни. Эта проблема не решена до конца и по сей день, а для сколько-нибудь значительного усовершенствования метода потребовалось тридцать лет неустанной работы. Но сейчас мы получили возможность обрабатывать сыворотку, приготовленную в организме какого-либо животного (чаще всего лошади) ферментами так, что иммуноглобулины, несущие антитела, выработанные в организме лошади, сохраняют свои защитные свойства против инфекционных организмов, но утрачивают большую часть антигенности, а следовательно, способности вызывать у нас иммунные реакции.

Взаимосвязь между анафилаксией, сывороточной болезнью и иммунологией была установлена еще в 1905 году австрийскими учеными Пирке и Шиком. Правда, при доказательстве исследователи сталкивались с известной теоретической трудностью: в некоторых случаях в кровообращении животных, сенсибилизированных вплоть до анафилактического шока, не

удавалось обнаружить специфических антител. Но работы Пирке оказали глубокое влияние на развитие иммунологических идей.

Прежде всего, и в этом его главная заслуга, путем экспериментов и логических рассуждений ученый опроверг точку зрения, согласно которой антитела считались специфическим механизмом для защиты организма от вторжения. Он предложил рассматривать иммунную систему как нечто целостное, считая, что ее реакция на антигены происходит применительно к обстоятельствам. По его мнению, которое разделяют современные иммунологи, поступление некоего антигена вызывает различные состояния реактивности. Реактивность иммунной системы на присутствие антигена в решающей степени определяется тем, встречалась ли она с ним раньше. Но в принципе предварительная сенсibilизация не влияет на то обстоятельство, что при появлении антигена иммунная система может реагировать трояко:

1. Она может быть парализована; очевидные примеры тому — толерантность и иммунологическая недостаточность.

2. Происходит такая защитная иммунная реакция, которую мы до сих пор называли нормальной и выгодной для организма, причем скорость ее меняется в зависимости от пресенсибилизации или иммунизации.

3. Происходят различные реакции сверхчувствительности.

Пирке ничего не знал о роли лимфоцитов или двойном механизме иммунной системы, но его оценка реактивности системы, в одних случаях благоприятной, в других — отрицательной, при появлении антигена служит одной из основ современного подхода к решению проблемы. Именно Пирке впервые ввел и термин «аллергия». Правда, теперь мы употребляем этот термин не в том смысле, который ему придавал австрийский ученый. Словом «аллергия» обозначают многие формы реакции сверхчувствительности. К аллергическим заболеваниям принадлежат различные формы сенной лихорадки и астмы; аллергические реакции вызывают цветочная пыльца в начале лета или

бытовая пыль, в которой содержатся различные органические частицы. Встречаются люди с сильной аллергической реакцией на некоторые пищевые продукты, гораздо более серьезной, чем реакции на крабов или клубнику. Есть люди, которые не переносят молока, а в крайне редких случаях аллергичны и к таким обычным продуктам, как яйца или рыба. Распространены аллергии к определенным лекарствам, самый известный тому пример — аллергия к пенициллину. (Оговоримся, что непереносимость лекарств не всегда представляет собой истинную иммунологическую аллергию. Вполне возможно, что у людей с «повышенной чувствительностью к пенициллину» имеется какое-то малоизученное метаболическое отклонение, например неспособность к производству некоего, пока не известного фермента. Именно это и может служить причиной аномальных реакций на то или иное лекарство.)

В настоящее время не только возможно, но повседневно практикуется лечение аллергии, если она в чем-то ограничивает человека; излечивается, например, непереносимость такого широко распространенного продукта питания, как яйца. Обычно с этой целью больному многократно вводят небольшие дозы очищенного экстракта того вещества, к которому он аллергичен. Всякий раз на коже в месте инъекции появляется отек и краснота, но в конечном итоге нежелательная иммунная реакция, по-видимому, парализуется, и больной смело может съесть на завтрак яичницу с ветчиной. Мы, в сущности, не знаем, в чем именно заключается действенность лечения, но результаты обычно вполне удовлетворительные, если только удастся распознать вещество, вызывающее аллергическую реакцию. Что же касается сенной лихорадки и астмы, то здесь проблема состоит в другом: в воздухе носится так много разной пылицы, в бытовой пыли так много различных органических остатков, что врачам редко удается установить, какое именно вещество вызывает приступ у каждого из бесчисленных больных, а если удастся, то только после длительной, кропотливой проверки методом исключения.

Впрочем, рассказывая об аллергиях, мы забежали слишком далеко вперед. Сверхчувствительность со-

ставляла один из главных объектов изучения иммунологов накануне первой мировой войны. Вскоре было установлено, что она пассивно передается от одного животного другому, примерно так же, как в свое время иммунологи передавали иммунитет против инфекционных бактерий. В 1921 году исследования, первоначально направленные против туберкулеза, показали, что существует иной тип сверхчувствительности, которая проявляется лишь через несколько часов или дней после того, как антиген введен в сенсibilизированный организм. Он получил ясное, хотя и несколько громоздкое название «сверхчувствительность замедленного типа».

Вскоре стало ясно, что два типа сверхчувствительности отличаются друг от друга не только временем, необходимым для их проявления, но и чем-то более существенным. Обычную сверхчувствительность, включая крайнюю форму анафилактического шока и смерть, можно было перенести от одного животного другому с сывороткой крови; замедленную же сверхчувствительность, также приводящую в тяжелых случаях к смерти, можно перенести только передачей целых клеток. Как это нередко бывало, дальнейшие опыты заставили ученых признать, что существует не четкое отличие, а целая гамма эффектов как во времени, необходимом для проявления сверхчувствительности, так и в сравнительном количестве антител и активизированных клеток в ходе реакции. Но в целом вывод ясен, и он убедительно подтверждает мысль о том, что иммунная система состоит из двух частей: одна связана с антителами, другая — с клеточными реакциями. Немедленная сверхчувствительность есть проявление реакции циркулирующих в крови антител, в то время как замедленная сверхчувствительность — реакции клеточного иммунитета. Можно даже доказать, что важнейшим видом клеток при передаче сверхчувствительности замедленного типа служат лимфоциты.

Вероятно, самый известный пример такой сверхчувствительности — кожная реакция Манту¹.

¹ Реакция Пирке также типичный пример сверхчувствительности замедленного типа. — *Прим. ред.*

У человека, не болевшего туберкулезом, введение туберкулина (филтрат туберкулезных палочек, содержащего их белок), не вызывает никаких последствий. У человека же, заразившегося туберкулезом, в месте инъекции появляется маленький воспаленный волдырь. Он начинает образовываться через несколько часов после инъекции и достигает максимального размера только через двое суток. Помимо разницы во времени, внешнее проявление положительной реакции Манту отличается от отека и красноты, возникающих в месте инъекции белка яиц, молока или рыбы во время тестов на аллергию. При более тщательном исследовании выясняется, что аллергический волдырь заполнен жидкостью, а в волдыре, образующемся при положительной реакции Манту, имеется твердая клеточная масса, главным образом макрофаги и лимфоциты. (Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что реакции аллергии и замедленной сверхчувствительности могут быть вызваны антигенами в любой форме, как чистыми белками, так и антигенами на клетках инвазивных бактерий или пересаженных тканей; разница между немедленной сверхчувствительностью, передаваемой сывороткой, и сверхчувствительностью замедленного типа, передаваемой клетками, может наблюдаться только *при передаче* от одного животного к другому.)

Но реакция Манту, позволяющая устанавливать, болен пациент туберкулезом или нет, систематически использовалась за много лет до того, как Ландштейнер и Чейз окончательно доказали, что замедленную сверхчувствительность можно передать от одного животного к другому, причем самыми активными клетками, участвующими в такой передаче, являются лимфоциты. Исследования Ландштейнера и Чейза проводились в США в 1942 году. Ученые вызывали у морских свинок сверхчувствительность к простому химическому веществу, пикрилхлориду, смазывая им кожу животных; эта сверхчувствительность передавалась другим морским свинкам только введением клеток от сенсibilизированных животных, но не введением сыворотки. В дальнейшем Чейз показал, что механизм передаваемой клетками сверхчувствительности не отличается от наблюдавшегося ранее при ис-

следованиях туберкулеза и известного как бактериальная аллергия. Чейзу и принадлежит термин «сверхчувствительность замедленного типа».

(Относительно открытия этой сверхчувствительности среди иммунологов ходят разные толки; трудно сказать, насколько они соответствуют истине. За эти исследования, проведенные совместно с Чейзом, Ландштейнер получил Нобелевскую премию. Это была его вторая награда; первую он получил сорока годами раньше, в 1900 году, за открытие групп крови АВ0. Говорят, будто Ландштейнер считал, что попытку передать чувствительность к пикрилхлориду от одной морской свинки к другой путем введения клеток — бесполезная затея и напрасный перевод подопытных животных. Чейз якобы проделал всю работу один, а затем поразил Ландштейнера замечательными результатами. Однако, поскольку Ландштейнер был пионером в исследовании гаптенов как иммунологических агентов, но не получил Нобелевской премии ни за эту работу, ни за работу с вирусами, возможно, все было сделано по справедливости, что бы там ни говорили об открытии замедленной сверхчувствительности.)

Другой широко известной формой замедленной сверхчувствительности, которая в принципе подразумевалась самой природой данного феномена, является контактный дерматит. В эту категорию попадает большинство разновидностей промышленных воспалений кожи (сыпь и кожные болезни, вызванные постоянным соприкосновением с органическими веществами в процессе производства).

Говоря об аллергии и сверхчувствительности уже после того, как выше были изложены основные иммунологические теории, и указывая, что эти явления послужили подтверждением упомянутых теорий, мы, возможно, несколько принижаем их значение. Открытие этих явлений и многие связанные с ними исследования относятся к тому времени, когда основополагающие теории еще не были разработаны. Порой они становились самыми увлекательными темами для иммунологов. И если уж придерживаться истины, то она такова: основы иммунологической теории были выведены из исследования сверхчувствительности в такой

же мере, как и из изучения инфекционных заболеваний и реакций против них.

Но теперь, поставив сверхчувствительность в один ряд с другими иммунными реакциями — толерантностью и нормальным защитным ответом, — мы должны задать два важных вопроса: чем отличается сверхчувствительность от других реакций? И вообще, почему существует такая реакция?

Прямых ответов на эти вопросы нет. Мы предполагаем, что последовательность событий, приводящих к реакции сверхчувствительности, начинается так же, как и при других реакциях. В организм проникает некий антиген: он может немедленно вступить в реакцию со специфическим для него циркулирующим антителом; он может встретиться с лимфоцитами, несущими специфические антитела. Лимфоциты начинают размножаться, и вот тут-то проявляется отличие реакции сверхчувствительности от других реакций. И именно здесь в наших знаниях обнаруживается провал, белое пятно, скрывающее весь процесс вплоть до его конечной стадии, когда, наконец, проявляются два действительно важных отличия между реакциями сверхчувствительности и всеми другими.

При немедленной сверхчувствительности, или аллергии, вырабатывается иной, чем обычно, тип антител — иммуноглобулины класса Е (IgE). Они никогда не производятся в большом количестве, а потому недостаточно изучены. Но при реакциях сверхчувствительности вырабатывается именно IgE; когда он наряду с антителами иных типов поступает в кровообращение, происходит его реакция с тучными клетками (крупными специализированными клетками, находящимися во многих тканях организма). IgE связывается с этими клетками. Действуя, по всей вероятности, совместно с антителами других типов и с комплементом, он «взламывает» тучные клетки и выпускает их содержимое наружу.

Особенность тучных клеток, а следовательно и их специализация (хотя с ними связано немало нерешенных проблем), состоит в том, что в них содержится большое количество гистамина и других сильнодействующих химических веществ, обычно обнаруживаемых при воспалительных процессах, к которым приво-

дит любое повреждение тканей организма. Именно высвобождение гистамина и связанных с ним химических веществ вызывает типичные воспалительные симптомы аллергии.

При сверхчувствительности замедленного типа наиболее яркие отличительные черты наблюдаются также на заключительной стадии реакции. Появляются лимфоциты, которые своими действиями способны убивать другие клетки. За это свойство они получили название «цитотоксических лимфоцитов», что означает «опасные для клеток». При других иммунных реакциях лимфоциты никогда не выступают в роли убийц: обычно они распознают антиген, реагируют на него, размножаются и превращаются в плазмочиты, которые затем вырабатывают специфические антитела, а также, вероятно, сотрудничают с макрофагами при использовании антител для уничтожения вторгшихся клеток. Но сами они никогда не уничтожают клетки, кроме как в реакциях замедленной сверхчувствительности. Пока еще ученым не удалось ответить на вопрос, являются ли цитотоксическими те лимфоциты, которые вторгаются в пересаженную ткань.

Почему вообще существуют реакции сверхчувствительности? Вопрос можно сформулировать иначе: каков биологический смысл этой, по-видимому, невыгодной разновидности иммунного ответа? Один из возможных ответов сводится к следующему: сверхчувствительность — попросту неотъемлемая составная часть не понятого нами до конца механизма, недостатки которого в общем столь незначительны, что в ходе эволюции от них не имело смысла избавляться. Но гораздо более конструктивный ответ подсказывает наука о самости.

Высказываются предположения о том, что реакции сверхчувствительности могли играть особую роль в защите от внутренних паразитов. IgE, по-видимому, особенно эффективно вызывает воспалительные реакции в складках тонкого кишечника, то есть в тех местах, куда стремятся прикрепиться глисты (гельминты). У больных, страдающих гельминтозами, IgE присутствует в больших количествах, чем обычно. Некоторые указания на это имеются и в отношении сверхчувствительности замедленного типа: отдельные

гельминты вызывают специфический ответ замедленной сверхчувствительности. Это обстоятельство используется в клинике как стандартный тест на зараженность больного гельминтами данного типа. И хотя указанный тест (подобно реакции Манту) далеко не идеальный метод, известны типы гельминтозных инфекций, а также инфекций одноклеточных организмов, при которых создается специфическая сверхчувствительность замедленного типа.

Чем внимательнее мы присматриваемся к этой сверхчувствительности, тем больше находим в ней достоинств, несмотря на такие ее проявления, как дерматит. Очень интересны, например, результаты исследований Маккиннеса, который иммунизировал животных бруцеллой (бруцеллез — болезнь, вызываемая бруцеллой, — приводит к самопроизвольным выкидышам у крупного рогатого скота и может поражать человека, иногда смертельно). Ученый обнаружил, что у иммунизированных животных повышается способность макрофагов убивать данный микроорганизм. Но сывороточный фактор отсутствовал: Маккиннес не нашел никаких антител против бруцеллы. Следовательно, сопротивляемость этому микроорганизму возникала на клеточном уровне, а иммунитет представлял собой реакцию замедленной сверхчувствительности.

Реакция Манту на наличие иммунного ответа против туберкулезных палочек также показывает, что иммунитет (защитная реакция), возможно, основывается скорее на сверхчувствительности замедленного типа, нежели на обычной деятельности антител. Сходные результаты наблюдаются при многих грибковых инфекциях, а также при заражении довольно распространенными бактериями, вызывающими паратиф и пищевые отравления. Но мы не знаем, почему некоторые микроорганизмы вызывают реакцию клеточного иммунитета, а не реакцию, основанную на антителах.

Тем не менее разумно предположить, что одно из значений клеточной реакции состоит в том, что она является контрмерой против вирусной инфекции. Вирусы растут и размножаются внутри клеток; они должны находиться именно внутри клетки, чтобы ис-

пользовать ее механизм для собственного воспроизводства. Только после того как вирус размножается настолько, что убивает клетку-хозяина, он поступает в кровоток и переносится в другие участки организма, где становится уязвимым для молекул антител. Внутрь клетки, где размножается вирус, они проникнуть не могут. Таким образом, предположительно можно говорить о выигрыше организма с системой, в которой цитотоксические лимфоциты атакуют бы клетки, где происходит процесс размножения вирусов. Но у нас нет доказательств, что так происходит на самом деле; мы не знаем также, имеются ли какие-то внешние, разоблачающие вирус антигены на клетках, содержащих размножающиеся вирусы (если не считать клеток, которые превращены вирусами в раковые).

Переходя к клеточной реакции на собственные клетки организма, превратившиеся в раковые (путем ли случайной вариации, под действием ли химических веществ или вирусов), мы не обнаруживаем существенной разницы между клеточной реакцией сверхчувствительности замедленного типа и клеточным ответом системы иммунологического надзора. Весьма примечательно, что «неонатальная тимэктомия», то есть удаление тимуса животного немедленно после рождения, послужившая столь важным экспериментальным методом при окончательном установлении основных черт иммунной системы, снижает не только сопротивляемость трансплантатам, но и реакции замедленной сверхчувствительности.

Как бы то ни было, сейчас у больных, страдающих аллергией, гораздо больше надежд, чем в то время, когда впервые возник замысел этой книги. К 1970 году в этой области достигнут существенный прогресс. В частности, прояснился механизм действия антител, присущих только аллергическим реакциям, другими словами, иммуноглобулина IgE.

Суть немедленной аллергической реакции состоит в образовании этого особого антитела в ответ на поступление специфического антигена и в последующей миграции IgE на тучные клетки. После того как IgE атакует тучные клетки, их содержимое (такие воспалительные вещества, как гистамин) высвобождается

и вызывает типичные при аллергиях волдыри и сыпь. Как выяснилось в настоящее время, именно на тучных клетках фиксируется комплекс антитело — антиген. Еще более поразительным является вывод о том, что комбинация IgE — антиген не взламывает тучные клетки, иначе говоря, вопреки прежним гипотезам, лизиса не происходит. Комбинация способствует высвобождению воспалительных химических веществ сквозь оболочку клетки; при этом сама оболочка не пробивается. Представляется также весьма вероятным, что в рассматриваемом процессе каким-то образом участвуют и антитела IgG, возможно, специфические по отношению к тому же антигену.

Проникновение важных химических веществ сквозь оболочку клетки — явление совершенно обычное. Судя по всему, инсулин и гормоны, достигнув клетки-мишени, должны пройти сквозь ее оболочку, хотя по существующей теории подхода гормонов к внешней поверхности клетки достаточно, чтобы внутри нее началась соответствующая деятельность. Следовательно, не ясно, проникают ли химические вещества, о которых мы говорили чуть выше, в клетку. Но не вызывает сомнения, что гормоны, а также антитела, занимающие столь видное место в иммунологии, вырабатываются внутри клеток, а затем высвобождаются в организм. Как полагают, за прохождение веществ через оболочку клеток в основном, если не полностью, отвечают ферменты. Правда, мы до сих пор твердо не знаем, какие ферменты участвуют в аллергических реакциях и как они действуют.

Подводя итог сказанному, мы должны подчеркнуть: накопление знаний о воздействии IgE на тучные клетки, хотя нам не известны все его детали, открывает перед нами разнообразные возможности контролировать это воздействие. Мы можем десенсибилизировать некоторых больных инъекциями, которые подавляют или парализуют нежелательную иммунную реакцию, но точное определение инородного белка, вызывающего болезнь, подчас нам не под силу. Этот процесс очень трудоемок. Мы можем воздействовать на симптомы аллергической реакции, как это делается при лечении бронхиальной астмы, давая бронходилататоры — препараты, которые химическим путем

расслабляют и расширяют бронхи, в противоположность иммунной реакции, которая сужает проходы и тем самым препятствует прохождению воздуха. Давая антигистамины, мы пытаемся нейтрализовать деятельность тучных клеток.

Новые знания о процессах, происходящих в ходе реакции между IgE и тучными клетками, обнаруживают в цепи и другие слабые звенья. Именно здесь-то мы можем попытаться ее разорвать. Мы можем, в частности, повлиять на образование IgG, коль скоро оказывается, что он принимает участие в реакции IgE с тучными клетками. Можно попытаться блокировать рецепторы тучных клеток, то есть места, к которым прикрепляется IgE. Мы можем сделать попытку занять, заполнить центры связывания (места присоединения) на IgE иным веществом, нежели антиген, чтобы комбинация IgE — антиген не стимулировала высвобождение содержимого тучных клеток.

Но самое уязвимое звено в цепи — процесс ферментативного проведения гистамина и других воспалительных химических веществ сквозь оболочку клетки. Существуют, по-видимому, значительные возможности воспрепятствовать либо образованию, либо деятельности ферментов. Уже найден препарат, судя по всему, эффективный против многих аллергических реакций. Точный механизм его действия неизвестен, но предполагают, что он блокирует места присоединения на какой-то стадии процесса.

Итак, аллергические реакции следует считать такой же частью иммунной системы, как и любые другие реакции. Разумеется, они имеют некоторые отличия; так, для многих из них характерна более высокая скорость. Некоторые из них оказывают пользу организму, другие могут оказаться таковыми хотя бы в силу своего происхождения. Мы страдаем болезнью сенной лихорадкой; нам жаль самих себя, если и нас поразит этот недуг. Но мы вынуждены признать ее неотъемлемой частью нашего бытия.

Аутоиммунитет

Аутоиммунитет в корне отличается от аллергии тем, что тут речь идет определенно о дефекте. Это —

болезненное состояние. Однако механизмы, участвующие в аутоиммунных расстройствах, как и многие видимые симптомы, такие же, как при аллергии. Теперь можно называть эти болезни «аутоаллергическими». Тем не менее во избежание путаницы мы будем придерживаться прежнего названия.

Аутоиммунитет означает, что организм иммунологически реагирует против своих собственных тканей. Антитела вырабатываются против антигенов, находящихся на клетках организма, как если бы эти антигены принадлежали другой особи. Иными словами, аутоиммунитет — это восприятие своего как чужого. Тот факт, что при некоторых типах аутоиммунного расстройства в отсутствие иных возбудителей можно обнаружить аутоантитела, подтверждает основную иммунологическую теорию, ибо у здорового человека аутоантител нет.

Но заметьте, мы вовсе не сказали, что производство аутоантител — *причина* болезни. Эта оговорка отражает общее состояние наших знаний об аутоиммунных расстройствах, состояние неопределенности и противоречивых мнений. А каким ясным казался аутоиммунитет, когда его впервые открыли! Он подтверждал торжество новых иммунологических теорий и, казалось, сулил огромные успехи в борьбе против болезней, которые раньше не умели лечить из-за отсутствия у них явной причины. Теория аутоиммунитета все еще существует, открытия подтверждают справедливость подхода к иммунитету, который основан на различии «своего» и «несвоего»; но при столкновении с каждым отдельным «аутоиммунным заболеванием» концепция становится расплывчатой и от нее ничего не остается.

Великий Эрлих еще в 1901 году предвидел или по крайней мере допускал катастрофические последствия аутоиммунитета:

Организм обладает рядом приспособлений, которые не позволяют реакции иммунитета, столь легко вызываемой всеми видами клеток, действовать против собственных составных частей и таким образом порождать аутоксины. Проведенные нами исследования подтвердили эту точку зрения, так что есть основания утверждать, что организм «боится аутоксикоза». Естественно, эти приспособления имеют величайшее значение для существования индивида.

Одновременно он утверждал: «Катастрофа может наступить только тогда, когда повреждены внутренние регулирующие устройства». Шестьдесят девять лет спустя лондонский ученый Дж. Дэйси так комментировал слова Эрлиха: «Концепция «боязни аутоксикоза» до сих пор остается в силе, и, хотя внутренние регулирующие устройства во многом еще неизвестны, предположение о том, что их поломка может повлечь за собой самые серьезные опасности, по-прежнему верно».

Аутоантитела впервые наблюдались в ходе экспериментов в 30-х годах при весьма особых обстоятельствах. В организме имеются ткани, антигены которых как бы совершенно специфичны по отношению к самим себе: ткань хрусталика глаза, сперматозоиды, некоторые ткани головного мозга. Обычно все эти ткани отделены от остальной части организма особыми барьерами, которые не допускают к ним циркулирующую кровь. Когда же в процессе экспериментов подопытным животным ввели эти ткани от других особей того же вида, у них стали вырабатываться антитела, которые, как было установлено, реагировали против соответствующих тканей собственного организма. Но эти аутоантитела представлялись неопасными; они отсутствовали при болезнях и появлялись только при «форсированных» обстоятельствах эксперимента, поэтому казалось, что они не имеют отношения к клиническим заболеваниям человека.

Затем в 1945 году Кумбс, Мурэнт и Рэйс открыли аутоантитела, связанные с клетками красной крови и, по-видимому, разрушающие их при одной малозученной форме анемии у человека. Не прошло и года, как Бурмен показал, что реакция Кумбса положительна (то есть аутоантитела присутствуют) у тех пациентов, которые заболели этой же болезнью в зрелом возрасте, но не у тех, чья болезнь была врожденной или наследственной. Эта форма анемии называется гемолитической (слово «гемолитический» означает, что происходит разрушение клеток красной крови). Однако, как ни странно, никто не распознал в описанной болезни расстройство, которое мы теперь называем аутоиммунным. Видимо, это можно объяснить

только тем поразительным обстоятельством, что в тогдашних теориях не было места для аутоиммунных болезней. Эрлиха почти забыли, а современной иммунологии как науки еще не существовало. И тут мы в который раз должны вспомнить о роли, которую сыграла иммунологическая концепция Бэрнета: когда его теория получила широкое признание, обрели смысл накопленные медиками сведения.

Как мы уже имели возможность убедиться, в самом начале 50-х годов доказательство существования и возможности искусственного наведения толерантности неожиданно вызвало к жизни теорию Бэрнета. Однако, если на самой ранней стадии жизни не «убедить» организм, что некая чужеродная ткань — самая что ни на есть своя, то впоследствии он будет реагировать против других инородных антигенов. Остается ответить на вопрос, как иммунная система «знает», что — свое, а что — несвое. Мы полагаем, что организм производит лимфоциты, способные распознавать все возможные антигены. Нет видимых причин, по которым он не мог бы вырабатывать лимфоциты, способные реагировать против его собственных антигенов. Объяснение, правда недоказанное, гласит, что каждый из нас «толерантен» по отношению к самому себе. На ранней стадии развития иммунной системы, непосредственно до и после рождения, лимфоциты, производимые против своих антигенов, подавляются огромным количеством последних. Вся система реагирования против самого себя парализуется присутствием огромного количества своих антигенов, точно так же как огромные дозы чужеродных антигенов парализуют иммунную систему взрослого подопытного животного.

Далее, толерантность, создаваемая по методу Медавара, сохраняется только при постоянном присутствии инородных антигенов. Что же касается нашего собственного организма, то те лимфоциты, которые могли бы реагировать против него, постоянно парализованы огромными дозами собственных антигенов, естественно находящихся в организме. (Но, возможно, исходные лимфоциты, направленные против своих антигенов, погибают еще до того, как смогут размножиться, и это исключает появление их потомков.)

Как только до некоторой степени утвердился такой взгляд на природу иммунитета и самотолерантности, стало ясно, что теоретически иммунная система может «подвести» и допустить производство аутоантител. Любая поломка такого рода должна привести к самонападению. Года через два после публикации работы Медавара, Биллингэма и Брента существование аутоиммунных болезней было доказано неоспоримо. Но доказательством послужила не гемолитическая анемия, а довольно редкое заболевание щитовидной железы, называемое болезнью Хасимото.

В 1956 году американские ученые Э. Витебский и Н. Роуз доказали, что, если ввести кроликам тиреоглобулин от других кроликов в смеси с подходящим адьювантом (стимулирующим веществом), у животных возникает скоротечное воспаление щитовидной железы и будут вырабатываться антитела против собственного тиреоглобулина. Как известно, щитовидная железа находится у основания шеи; ее главная задача — регулировать скорость химических процессов в организме, а ее главный продукт — тиреоглобулин. Грубо говоря, чем больше его вырабатывается, тем активнее человек. Соответственно, если тиреоглобулина вырабатывается недостаточно, человек становится вялым, апатичным. Но опыт американских исследователей можно уподобить уже упомянутым экспериментам 30-х годов, ибо обычно тиреоглобулин не поступает в кровообращение: он вырабатывается щитовидной железой и задерживается ею. Роуз позднее доказал, что это происходит иначе, но работа американских ученых дала толчок исследованиям Айвена Ройта и Деборы Дониак из Миддлсекской больницы в Лондоне.

Ройт размышлял над проблемой рака и иммунитета. Он изучал вопросы образования опухолями собственных антигенов и пытался выяснить, нельзя ли вызвать нормальную иммунную реакцию организма против этих антигенов. Дебора Дониак работала в той же больнице, но гораздо ближе соприкасалась с клинической практикой. Она занималась болезнью Хасимото, изучала гамма-глобулины, присутствующие у страдающих ею пациентов. В частности, она заметила, что в щитовидной железе больных очень

много плазмочитов, вырабатывающих антитела. Сопоставив факты с сообщением американских ученых, Ройт и Дониак предположили, что болезнь Хасимото, возможно, является аутоиммунным заболеванием, при котором организм атакует свои собственные ткани. Как только эта мысль утвердилась в их умах, оставалось лишь провести сравнительно простой тест. Не понадобилось долгих месяцев терпеливых исследований высокоинбредных лабораторных мышей. По словам самого Ройта, «все было устроено за несколько дней. Мы просто смешали экстракты от пациентов и их сыворотки и подождали, пока выпадет осадок».

Иными словами, ученые взяли ткань щитовидной железы от пациентов, страдающих болезнью Хасимото, и добавили к ней сыворотку их собственной крови, причем щитовидная ткань каждого пациента смешивалась с его же гамма-глобулинами. Затем они стали ждать, не появится ли знакомый осадок, свидетельствующий о том, что антитела из сыворотки крови связываются с составными частями щитовидной железы больного. Ответ был ясен: у людей с болезнью Хасимото вырабатываются аутоантитела, которые атакуют их собственную щитовидную ткань.

Как только был обнаружен явный случай аутоиммунного заболевания, ученые стали выискивать признаки аутоиммунитета почти при всех болезнях, причина которых была неизвестна, и очень скоро нашли их. Аутоантитела обнаружились при красной волчанке, нефрозе, множественном склерозе, болезни Аддисона, язвенном колите и хронических заболеваниях печени. Добавьте к этому списку гемолитическую анемию, при которой были впервые найдены аутоантитела, а также злокачественную анемию. Аутоантитела присутствуют также при ревматическом артрите и истинном ревматизме. Последнее открытие произвело наибольшее впечатление, так как всем известны распространенность этих болезней и страдания, которые они причиняют. К настоящему времени удалось выявить даже случаи реакций клеточного иммунитета против своих тканей.

Открытие аутоиммунитета произвело огромное впечатление на ученых. Аутоиммунитет позволил объяснить великое множество ранее загадочных недугов,

поражающих кожу, суставы и соединительную ткань, печень, почки, кровь и такие железы, как щитовидная железа и надпочечники. Если бы удалось подавить или изменить аутоиммунные реакции, мы, очевидно, научились бы лечить все это многообразие болезней.

Но, откровенно говоря, даже после того как в этих заболеваниях были распознаны аутоиммунные процессы, успехи в их лечении остаются крайне незначительными. И хотя ученые не сложили оружия, от их бывшего воодушевления и надежд на поразительные клинические результаты почти ничего не осталось.

Чем это объяснить? Прежде всего, не доказано, что именно аутоиммунная реакция является *причиной* перечисленных заболеваний. Ныне все чаще представляется, что аутоиммунная реакция только следствие какого-то другого болезненного процесса. Взять, к примеру, язвенный колит — безусловно, редкое заболевание кишечника. Тут явно обнаруживаются аутоантитела, но ученые предполагают, что их наличие объясняется перекрестной реакцией на присутствие антигенов бактерий кишечника. В перекрестной реакции между антителом и неспецифическим для него антигеном нет ничего удивительного: в конце концов, антитело в своей основе всего лишь некоторая конфигурация, которая должна совпасть с другой конфигурацией антигена. Иногда конфигурации случайно оказываются сходными, а некоторые из них неизбежно сходны в большей степени, чем другие. Итак, не исключено, что при язвенном колите организм дает нормальный ответ на некоторые бактерии, находящиеся в кишечнике, но производимые при этом антитела по своей конфигурации и природе таковы, что одновременно атакуют и сам кишечник. Поскольку обычно наш организм переносит великое множество полезных или безвредных бактерий в кишечнике, причиной аутоиммунного язвенного колита является скорее аномальная реакция на кишечные бактерии, нежели феномен аутоиммунитета.

Относительно многих других аутоиммунных заболеваний ученые также не пришли к единому мнению: являются ли они по своей этиологии (главному причинному механизму) аутоиммунными или же реакция аутоиммунитета — эпифеномен, то есть нечто,

появляющееся в ходе событий, но не являющееся их причиной.

Тем не менее существуют две болезни, наиболее вероятной причиной которых до сих пор считают аутоиммунные реакции: это тиреоидизм и гемолитическая анемия. Уже упомянутый нами английский ученый Дэйси в лекции «Аутоиммунные гемолитические анемии», прочитанной в феврале 1970 года, сказал: «Следует признать во многом нерешенным вопрос, почему индивид, многие годы казавшийся здоровым, начинает вырабатывать антитела против антигенов на своих же клетках красной крови, к которым ранее он был толерантным. Судя по всему, тут не может быть единственного или простого объяснения».

В настоящее время мы усматриваем не менее четырех возможных объяснений, причем в пользу любого из них очень мало доказательств. Антигены на эритроцитах вполне могут претерпеть какое-то изменение. Теоретически такое изменение антигена может быть вызвано действием вируса или какого-либо содержащегося в организме химического вещества, например фермента, или же химического вещества, поступившего в организм извне, например лекарственного препарата. Как только антигены на эритроцитах принимают форму, с которой ранее организм не встречался, они начинают восприниматься им как чужеродные и против них вырабатываются антитела.

Вторым объяснением, как и при язвенном колите, может служить перекрестная реакция. В этом случае антиген, против которого вырабатывались антитела, ни в чем не виноват, а причиной всему какие-то вторгшиеся вирусы или бактерии. Если и в самом деле причиной является перекрестная реакция, если антитела, нормально произведенные против внешнего агрессора, проникшего в организм, атакуют клетки организма просто из-за сходства их конфигураций, значит, данному индивиду просто очень не повезло. Но существует и еще один вариант: по какой-то причине резко повышается способность организма к производству антител. Этот скачок может привести не только к образованию большего числа естественных

защитных антител, но и к появлению аутоантител. Наконец, не исключено оригинальное, чисто иммунологическое объяснение: возникает «запрещенный» клон лимфоцитов, направленных против своих антигенов,— запрещенный, но не злокачественный. Это означает нарушение самотолерантности либо в результате необъяснимого выживания некоторых клеток, которые должны были быть устранены в самом начале жизни, либо из-за недостаточности нормальных иммунных процессов, которые парализуют или устраняют такие запрещенные клетки при их возникновении. В этом случае речь идет о чисто аутоиммунном заболевании.

Пока у нас слишком мало данных, чтобы остановиться на одном из перечисленных объяснений, решить, какое же из них верно. Даже если бы мы смогли с уверенностью установить, что данное заболевание имеет аутоиммунную этиологию, возникла бы проблема: как его лечить. Ясно, что иммунодепрессия с помощью тех же методов, которые применяются для предупреждения отторжения трансплантатов, снизила бы производство аутоантител. Но, как мы видели на примере пересадок, она снижает также эффективность защитных механизмов против множества вирусов, бактерий и грибов. А какую пользу принесет иммунодепрессия? Вероятно, как только закончится прием лекарств, производство аутоантител возобновится. Возможно прямое лечение воспалительных симптомов, к которым обычно приводят аутоиммунные реакции, стероидными препаратами (кортизон и т. п.). Но это, по-видимому, не более чем паллиативное воздействие на симптомы, как и при лечении ревматизма кортизоном; к тому же это сильнодействующие препараты и их нельзя принимать слишком долго.

Только прямая атака на лимфоциты представляется наиболее правильным решением. Но пока мы не располагаем способом отобрать те лимфоциты, которые причиняют вред, пощадив остальные, необходимые нам.

По правде говоря, иммунологи уже не знают, что и придумать для лечения аутоиммунных феноменов, независимо от того, служат ли они первопричиной

или только следствием других предрасполагающих патогенных явлений.

Существует и еще один повод для пессимизма — слишком слабая надежда на благополучный клинический исход в ближайшем будущем. Имеется все больше доказательств, что при аутоиммунных заболеваниях причиной повреждения тканей, например хрящей, и поверхности костей при ревматическом артрите являются не столько аутоантитела, сколько комплексы антитело — антиген. Антитело связывается с антигеном так, как полагается. Но затем этот комплекс, видимо, не удаляется и не переваривается макрофагами, а остается в тканях, становясь центром воспаления. Определенно так и происходит при ревматическом артрите.

Комплексы антитело — антиген обнаруживаются также при воспалениях, связанных с некоторыми видами сверхчувствительности или аллергии, особенно когда в разрушении тучных клеток участвуют наряду с IgE иммуноглобулины других, более обычных типов. Это навело ученых на мысль о том, что хотя бы с точки зрения механизма существует определенная взаимосвязь между воспалениями при сверхчувствительности и при аутоиммунитете. Если сверхчувствительность рассматривается как пример изменения реактивности иммунной системы, то разумно считать и аутоиммунитет еще одним видом изменения реактивности. Именно поэтому некоторые ученые склонны употреблять вместо «аутоиммунитета» термин «аутоаллергия», предпочитая называть «аутоаллергическими заболеваниями» группу болезней, при которых появляются аутоантитела. Это возвращает термину «аллергия» тот смысл, который в него вкладывал его автор, австрийский ученый Пирке. Но, за исключением этого небольшого исторического удовлетворения, мало что в рассказе об аутоиммунных заболеваниях радует душу.

Самые последние события не только не вселяют надежды на прояснение проблем, но еще больше их запутывают. Ряд исследователей как в США, так и в Европе недавно обратили внимание на некоторое преобладание болезней аутоиммунного типа среди диабетиков. В июле 1970 года эдинбургская группа ученых

обследовала свыше 1000 больных диабетом и установила, что у диабетиков аутоиммунные заболевания более вероятны, чем у контрольной группы здоровых людей. Кроме того, они обнаружили аутоантитела против клеток щитовидной железы и кишечника у диабетиков, не имевших клинических признаков аутоиммунного заболевания щитовидной железы или других органов. По какой-то совершенно неизвестной причине склонность к аутоиммунным реакциям ярче выражена у диабетиков, находящихся на лечении инсулином. Но смысл взаимосвязи между диабетом и аутоиммунитетом пока совершенно не ясен, ибо очевидно, что аутоиммунитет может существовать независимо от диабета.

Попробуем еще раз прибегнуть к аналогии между иммунной системой и полицией, чтобы как-то объяснить неразбериху, царящую в этой области. Представим себе, что в самой полиции ведется подрывная деятельность изнутри. Вместо того чтобы заниматься поимкой преступников, полиция внезапно обрушивается на вполне лояльных граждан, причем не по приказу правительства, установившего над ней контроль, а, по всей видимости, вопреки общим интересам.

Но кто же служит полицией над полицией? Кто расследует дела следователей? С чего начать искоренение подрывной деятельности? В создавшейся ситуации любая попытка вычистить полицейских-вредителей будет сорвана самими подрывными силами.

Перестроить полицейский аппарат невозможно, пока не выявлены истоки подрывной деятельности. Видимо, единственный выход — уволить всех полицейских и начать работу с совершенно новым составом. Не говоря о трудности этого мероприятия, не исключена ужасная несправедливость по отношению к честным служащим. А кто будет обучать и организовывать новоявленную полицию?

Сравнение полицейских с лимфоцитами — явное и небезопасное преувеличение, но эта аналогия, по крайней мере, вызовет у нас сочувствие к ученым, которые пытаются проникнуть в тайны аутоиммунитета.

Неудачи иммунологии

Простуда

«Ну и ученые! Даже простуду вылечить не могут». Эти ставшие ныне классическими слова произносятся с самыми разными оттенками — от издевательского до беззаботно-иронического. В более осуждающих тонах об этом же говорят представители молодого поколения, которые попутно выносят приговор ученым с их технологией — виновникам появления атомной бомбы и загрязнения окружающей среды. Нельзя, однако, взваливать всю вину за неудачу на плечи одних иммунологов; ведь химики и биологи, работающие в фармацевтической промышленности, тоже ничего не сумели противопоставить обычной простуде. Но, справедливости ради, признаемся, что иммунология занималась проблемой простуды и не решила ее. Причина этой неудачи просто поразительна: возбудитель обыкновенной простуды «слишком обычен», с ним невозможно сколько-нибудь эффективно бороться иммунологическими методами.

Весьма симптоматично и по-своему справедливо, что именно в Англии, славящейся дождями, туманами и неустойчивой погодой, было предпринято главное наступление на простуду, и там же было объяснено, почему эта проблема столь трудноразрешима. А началось все вскоре после второй мировой войны.

Гарвардская больница, штаб-квартира Центра по изучению простуды при Совете медицинских исследований, находится неподалеку от Солсбери, одного из живописнейших мест страны. Построенная в годы войны на средства Гарвардского университета, она

служила одновременно лабораторией и госпиталем. В Центр по изучению простуды ее превратил Кристофер Эндрюс, который еще в 30-х годах занимался активными исследованиями гриппа в Гэмпстэдской лаборатории.

До того времени никому не удалось выделить возбудителя простуды. Положение усугублялось тем, что не существовало животного-модели, иначе говоря, такого лабораторного животного, которое болело бы простудой или могло быть ею заражено. Очень редко вспоминают о том, что решающим шагом к победе над той или иной инфекционной болезнью в большинстве случаев было открытие способа заразить ею какое-либо животное. А между тем таков обычный метод, доказывающий, что болезнь вызывается микроорганизмом. Механизм его нападения также обычно выясняли на экспериментально зараженном животном, и очень часто именно из тканей животного выделяли сам микроорганизм. Для заражения, естественно, требуются животные, которых можно содержать и обрабатывать в больших количествах. Никакой пользы не принесло бы, например, открытие, что простудой можно заразить слона или тигра. И наоборот, успеху изучения проказы в последние годы во многом способствовала возможность культивировать ее возбудителей на лапках лабораторных мышей.

Еще в 1914 году Крузе из Лейпцигского института гигиены получил данные — правда, весьма сомнительные — о том, что некоторые виды простуды, возможно, вызываются вирусами. В 1923 году американские ученые Олицки и Маккартни (Нью-Йорк) впервые сумели передать простуду шимпанзе, хотя это не было научно доказано до 1931 года. Именно тогда Дочез, еще один нью-йоркский исследователь, на специально подобранной и тщательно изолированной группе из восьми шимпанзе доказал, что животным можно передать простуду с фильтратом вещества от больных людей. Более того, как оказалось, контактируя между собой, шимпанзе могут заражать друг друга. Попытки вырастить, или «культивировать» возбудителя, порой успешные в нью-йоркской лаборатории, не были повторены в других центрах. К тому же

шимпанзе — слишком крупное животное, его содержание в лаборатории обходится очень дорого.

К середине 30-х годов исследования на шимпанзе практически перестали проводить и, в первую очередь, после того, как сотрудники Гэмпстэдской лаборатории продемонстрировали грипп у хомяков. (Кстати, по словам Кристофера Эндрюса, именно он был тем больным, чьи вирусы использовались для заражения гэмпстэдских хомяков.) Напомним, что еще в 30-е годы невозможно было увидеть или распознать новый вирус, ибо не существовало электронного микроскопа. Если введение ткани зараженного человека вызывало у подопытного животного такое же заболевание, ученые делали логический вывод, что возбудителем болезни является микроорганизм. Бактерии можно было выделить и рассмотреть под микроскопом. Но если инфицированная ткань пропускалась через фильтр с такими крошечными порами, что бактерии через них не проходили, а ткань все же вызывала заражение, значит, болезнь вызывал микроорганизм еще меньше бактерий. Само существование вирусов было известно только благодаря их способности вызывать заболевание — это были просто «фильтрующие агенты», организмы, достаточно маленькие, чтобы пройти через фильтр, но не различимые под микроскопом и известные лишь своим действием.

Когда начались исследования в Солсбери, в роли подопытных животных пришлось выступать людям-добровольцам. Намеренно простудить человека — таков был единственный метод, которым располагали иммунологи, чтобы убедиться в наличии вируса простуды. Позже Эндрюс писал: «Этот метод был ужасно груб, дорогостоящ и ненадежен, но ничего другого нам не оставалось».

Большим преимуществом больницы в Солсбери была возможность изоляции пациентов от окружающих. Бараки, в которых прежде находились лаборатория и больничный персонал, превратились в общежития для добровольцев. Большинство из них составляли студенты и преподаватели, стремившиеся использовать вынужденное безделье для учебы. Им разрешались прогулки, но с единственным условием: не заходить в населенные пункты и не приближаться

к встречным. Многим так понравился размеренный образ жизни, что они возвращались еще и еще, некоторые «рекордсмены» — не менее двадцати раз.

Как проходили опыты? Замысел состоял в том, чтобы выявить всех добровольцев, заболевших простудой вне исследовательского центра. Затем на сцене появлялся вирусолог с веществами для эксперимента: тут и фильтраты, которые должны вызвать простуду, ибо, как полагали, в них содержатся вирусы, и безобидные вещества для контроля или же вещества, которые предстояло исследовать. Эти вещества вводились путем инъекции, закапывания в нос или в глаза, мазком в горло и другими способами. Простуда обычно начинается с ощущения заложенности в носу, она не всегда сопровождается температурой, а если температура и повышается, то незначительно. Довольно часто болит горло или появляются сходные симптомы, но классическим признаком является выделение бесцветной слизистой жидкости из носа. Если эта слизь становится желтоватой и густой, как часто бывает на последующих стадиях заболевания, значит, наблюдается вторичная инфекция другими микроорганизмами.

Некоторые добровольцы соглашались на суровую процедуру. Они принимали горячую ванну, а потом часа два во влажной одежде и мокрых носках стояли в коридоре, по которому гуляли сквозняки. Они сами подставляли себя под холодные струи воздуха от вентиляторов. Однако все дело в том, что никем не доказано, что простужаются на холоде. Действительно, специально заболеть простудой не так легко. Но наша книга не о простуде, а об иммунологии. Так вот, возвращаясь к предмету нашего обсуждения: на протяжении полутора десятков лет Центр по изучению простуды не сумел добиться того, что удалось достигнуть в борьбе с множеством других инфекционных заболеваний!

Реальный успех, по крайней мере с иммунологической точки зрения, пришел только в конце 50-х годов главным образом благодаря разработке нового метода — метода тканевых культур. Бактерии могут расти в лабораторной чашке с бульоном или питательной желеобразной средой, ибо для выживания

и роста они, как и человек, должны питаться. Вирусы в пищу не нуждаются; они внедряются в клетку и приспособливают ее механизм для собственного размножения. Расти и размножаться вне клеток они не могут. Но клетки или ткани, удаленные у взрослого животного и помещенные в лабораторную посуду, живут недолго. Лишь ткани эмбрионов и раковых опухолей можно заставить жить в лабораторных условиях. (Одним из важнейших технических достижений последних лет было выведение американским ученым Хэйфликом нормальных клеток человека, способных жить и размножаться в лабораторных условиях; эти клетки получили название диплоидных.)

Тканевые культуры стали ценнейшим методом при изучении вирусов в первую очередь благодаря усилиям бостонского ученого Эндерса (мы о нем упоминали в связи с созданием вакцины против полиомиелита). Не последнее место в исследованиях Эндерса занимает доказательство того, что вирусы можно выращивать и в тех клетках, которые при обычной болезни ими не поражаются; иначе говоря, не обязательно выращивать вирусы простуды именно на тканях слизистой оболочки носа.

К середине 50-х годов в Центре по изучению простуды было определено несколько «линий» возбудителей простуды, но попытки вырастить какой-либо микроорганизм в лаборатории не увенчались успехом. Присутствие этого организма по-прежнему можно было доказать, лишь заразив человека простудой. Даже придя к выводу, что им удастся выращивать вирусы в культуре, ученые не могли этого доказать, ибо на клетках культуры не обнаруживалось повреждений, которые могли бы быть вызваны ростом вирусов. И вновь на помощь пришел новый метод — интерференция. Смысл его сводится к следующему: если на инфицированной тканевой культуре действительно размножается вирус одного типа, то вирус второго типа, внесенный в ту же культуру, будет расти медленнее, чем в незараженной среде, ибо содержимое множества клеток уже использовано для роста первого вируса. Исследователи из Солсбери взяли два вируса — парагриппозный вирус 1 и ЕСНО-вирус 11, за которыми легко следить благодаря их способности аг-

глютинировать (склеивать) эритроциты, и поместили их в две различные культуры: в одной уже имелся вирус простуды, другая не была заражена. По числу агглютинированных эритроцитов было видно, что в незараженных культурах оба вируса растут гораздо быстрее. Наконец-то появился метод, пусть сложный, но позволяющий доказать, что вирусы простуды можно получать и выращивать в лабораторных культурах.

Его успеху, равно как и последовавшим за ним, мы обязаны вирусологу Д. Тиррэлу. Работа Тиррэла в принципе повторяла исследования Пастера и других выдающихся основоположников иммунологии. Да и сейчас проводятся аналогичные исследования с целью обнаружить микроорганизм, вызывающий инфекционную желтуху.

Тиррэл решил охладить культуры ниже обычной температуры человеческого тела. Вирус простуды определенно растет лучше при 33°, чем при 37° С. Впрочем, это не удивительно, если учесть, что он имеет обыкновение «обосновываться» в носовой полости, где холодный внешний воздух охлаждает ткани.

Тиррэлу улыбнулась удача. Испортилась среда, которую в Солсбери применяли для тканевой культуры, и ее пришлось одолжить у соседей. Тут-то и заметили, что с одной из культур происходит что-то странное. Оказалось, что кислотность новой среды несколько выше ранее применявшейся и это обстоятельство настолько благоприятствовало вирусам простуды, что они росли очень быстро, вызывая перерождение тканевой культуры. Были найдены идеальные условия культивирования вирусов простуды, отпала необходимость в сложных тестах интерференции, ибо теперь вирус зримо обнаруживал свое присутствие.

Как показывает история иммунологии, на этой стадии исследований ученые вправе подумать о производстве защитной вакцины. Возбудитель обнаружен, им можно манипулировать в лаборатории, его можно выращивать в культуре, ослабляя переносами из одной культуры в другую, пока он не станет безвредным и пригодным для использования в качестве вакцины. Но с простудой этого не вышло.

В 1960 году было доказано, что недавно открытый и выращенный в культуре вирус представляет собой микроорганизм нового типа. Он получил название риновируса (от греческого *рино*, что означает «нос»). Появилась надежда на производство вакцины, была даже призвана на помощь промышленность. Но в ходе дальнейших исследований ученые обнаруживали все больше различных риновирусов. А затем и вовсе выяснилось, что симптомы простуды могут иногда вызываться и другими вирусами, возбудителями иных болезней: вирусами парагриппа, некоторыми ЕСНО-вирусами, вирусами Коксаки, респираторными синцициальными вирусами и энтеровирусами. Нет необходимости вдаваться в природу и деятельность всех этих микроорганизмов; достаточно сказать, что в данный момент известно более ста различных риновирусов, а также множество других типов, которые могут вызывать простуду.

Это значит, что практически нет надежды когда-либо создать вакцину против простуды. Иммунологи не в состоянии приготовить вакцину против такого множества возбудителей. Они побеждены «обычностью» обыкновенной простуды.

Но на этом история борьбы с простудой не кончается. С этой болезнью все еще связано немало нерешенных вопросов. В частности, не ясно, почему зимой люди простужаются чаще, чем в другое время года. Однако в том, что касается иммунологов, здесь, пожалуй, следует поставить точку.

Интерферон

Но если иммунологи оказываются не в состоянии разработать подходящую вакцину, это еще не означает, что бороться с инфекционной болезнью нельзя. Для бактериальных заболеваний существуют антибиотики. К сожалению, против вирусных болезней они почти бессильны. Антибиотики не могут атаковать вирус, размножающийся в основном внутри клеток; лишь очень немногие препараты обладают антивирусными свойствами (по-видимому, только амантадин — лекарство против гриппа да еще одно химическое средство против оспы). Сейчас иммунологи возлагают

самую большую надежду на интерферон. Быть может, этому препарату суждено справиться с вирусной болезнью, поражающей невакцинированного человека. Но пока это только надежда, и история интерферона представляет собой рассказ об одном из разочарований иммунологов.

Явление вирусной интерференции сыграло важную роль в исследовании простуды. Давно известно, что присутствие одного, уже утвердившегося вируса предупреждает или замедляет рост другого вируса в инфицированной ткани или в организме зараженного животного. Известно и другое: присутствие даже убитого или инактивированного вируса мешает внедрению второго агрессора. По удивительному совпадению объяснение этого феномена было найдено почти в то же время, когда вирусная интерференция помогла определить причину простуды. В 1957 году Алик Айзекс, работавший в Лондоне вместе с швейцарским ученым Линдемманом, показал, что присутствие вируса в клетке вызывает образование в ней вещества, которое исследователи называли «интерфероном». Интерферон препятствует росту других вирусов.

Применявшийся исследователями метод возвращает нас в глубь истории иммунологии, к работам по выращиванию вирусов гриппа в курином яйце. Айзекс обрабатывал куриные зародыши большими дозами инактивированных нагреванием или ультрафиолетовым облучением вирусов гриппа. Несколько часов спустя в жидкую среду яйца выделялось новое вещество, интерферон, который оказывал сопротивление росту активных, живых вирусов гриппа. Это был совершенно неизвестный ранее механизм, с помощью которого клетки боролись с вирусной инфекцией.

Его открытие вселило надежду на успех лечения. Конечно же, можно ввести дополнительное количество интерферона человеку, у которого подозревают вирусную инфекцию, и тем самым подавить вирусы естественным защитным веществом, прежде чем они сумеют укрепиться! Терапевтические возможности казались беспредельными.

Первые исследования дали самые благоприятные результаты. При экспериментальных заражениях живыми, активными вирусами интерферон начинал

выделяться уже через несколько часов после инъекции. Затем количество интерферона увеличивалось приблизительно пропорционально размножению вирусов до тех пор, пока их рост не прекращался. С сокращением количества вирусов падало и содержание интерферона. К этому времени в организме больного успевали появляться первые значительные количества антител. Интерферон и в самом деле оказался естественным защитным механизмом клетки против аггессоров, проникающих сквозь стенки клеток.

Надежды на разработку нового, радикального способа лечения были тем радужнее, что различные вирусы вызывали производство клетками одного и того же типа интерферона; это означало, что в отличие от антител интерферон не был специфичным для каждого вида заболевания. Подвергнув животных рентгеновскому облучению, чтобы вывести из строя их иммунную систему и хотя бы на время воспрепятствовать образованию антител, ученые ясно доказали, что интерферон позволяет животным справиться с инфекцией. Он оказался первой линией естественной обороны против вирусов, а антитела, которые являются первой линией обороны против бактерий, просто предупреждают дальнейшие нападения того же вируса: однажды возникнув, антитела могут атаковать вирусы еще до того, как последние проникнут в клетку, пока они находятся в кровотоке.

Увы, после свехобнадеживающего начала наступило разочарование. Сперва казалось, что просто замедлился темп исследований. С интерфероном крайне трудно иметь дело: нелегко добыть достаточное количество материала и еще труднее получить чистый препарат. Интерферон довольно легко отделяется от вирусов, против которых он направлен, ибо он устойчив к действию кислоты, разрушающей вирус. Но далеко не так просто отделить интерферон от других клеточных продуктов, которые неизбежно присутствуют, когда клетка, атакуемая вирусом и вырабатывающая интерферон, разрушается.

Ныне, четырнадцать лет спустя после открытия интерферона, мы все еще точно не знаем, что это такое. Можно только с уверенностью сказать, что это белок, имеющий две различные формы, которые отли-

чаются лишь весом. Еще меньше мы знаем о характере действия интерферона и о том, как он нападает на вирус. Предполагают, а вернее просто догадываются, что интерферон способствует образованию какого-то вещества, а уж оно мешает вирусу использовать рибосомы внутри клетки для формирования компонентов следующих поколений вирусов. (Рибосомы — небольшие части клеточного механизма, используемые в процессе построения «блоков» аминокислот для образования белков, ферментов и других сложных биохимических веществ и действующие по инструкциям кода нуклеиновой кислоты.)

С течением времени ученым удалось частично решить техническую проблему получения очень чистого интерферона. И тогда наступило полное разочарование. Оказалось, что интерферон обладает «видовой специфичностью», иными словами, человеческий интерферон вырабатывается только клетками человека и действует только в них, а мышинный интерферон действует только в клетках мышей. Это открытие сразу же перечеркнуло все надежды на производство больших количеств интерферона в организме животных или в их клеточных культурах для лечебного применения.

Сейчас задача состоит в том, чтобы использовать «стимулятор интерферона» — вещество, само по себе безвредное, но стимулирующее клетки, не атакуемые вирусами, к образованию интерферона в больших количествах. Этот интерферон будет использован организмом для противодействия любому вирусу, который попытается распространиться за пределы зараженной клетки. К этой мысли ученые пришли после того, как установили, что естественный стимулятор образования интерферона содержится в самом вирусе.

Наиболее активным фактором, заставляющим клетку вырабатывать интерферон, является «двойная спираль РНК» — две сплетенные друг с другом спиральные молекулы, составляющие генетический материал многих вирусов. Этим объясняется первоначально наблюдавшееся свойство поврежденного, инактивированного, неинфекционного вируса вызывать образование интерферона, причем такой вирус стимулирует его производство активнее, чем неповрежденный.

Повреждение вируса, как полагают, связано с нарушением его внешней белковой оболочки. Но одновременно обнажается внутренний генетический материал, который у многих типов вирусов есть не что иное, как двойная спираль РНК.

Хиллмен изготовил безвредную копию вирусной РНК — вещество, называемое Поли И:Ц. Его молекула сходна с молекулами современных пластмасс и искусственных волокон, но по своей структуре подобна двойной спирали РНК. Поли И:Ц, несомненно, стимулирует производство интерферона клетками, внутри которых нет вирусов. На подопытных животных было показано, что это вещество ограничивает действие ряда вирусных инфекций. Но очевидно, что в своей нынешней форме оно не может применяться для лечения, так как вводится путем инъекции и дает неприемлемые побочные эффекты. Ученые пытаются усовершенствовать действие препарата за счет химического изменения его молекулы.

В конце лета 1970 года был найден другой стимулятор интерферона. Это вещество с совершенно иным типом молекулы, производное каменноугольной смолы, называемое тилоронгидрохлоридом. Крюгер и Мейер, исходя из исследований, проведенных в Стэнфордском университете, доказали, что, несмотря на малую величину молекул, вещество весьма эффективно стимулирует производство интерферона. Они утверждают, что оно, в частности, обладает профилактическим действием против девяти вирусов у животных, причем дает очень незначительный побочный эффект. Сообщают, что новый стимулятор испытывается на людях.

Сейчас появилось так много новых идей, открытий и методов, что можно надеяться на успех. Кто знает — быть может, в ближайшем будущем интерферон перестанут считать неудачей иммунологов.

Получение больших количеств интерферона затрудняется нестойкостью некоторых его форм. Вскоре после образования в клетке интерферон разлагается на составные части. Правда, интерферон, находящийся в сыворотке крови животных, достаточно стойкий, но его трудно очистить и количество его невелико. В лаборатории же тканевые культуры клеток выраба-

тывают интерферон в большом количестве, зато он быстро разлагается. Причины этого различия пока не известны. Графф и Кассэл из Колумбийского медицинского центра в Нью-Йорке открыли чрезвычайно простой способ его устранения: они добавляют к интерферону, выработанному в лаборатории культурами клеток (в данном случае — от мышей), сыворотку крови от лошади. В результате получается стойкий интерферон.

Большого успеха добились также сотрудники отделения биохимии Лондонского имперского колледжа во главе с Эрнстом Чейном. Они открыли вирус, обычно нападающий на грибки; но его можно заставить стимулировать плесень *penicillium* к производству интерферона. Чейн вошел в историю науки как один из молодых биохимиков Оксфордского университета, которым в конце 30-х — начале 40-х годов удалось превратить пенициллин из лабораторной диковинки в первый антибиотик мира. Какая ирония судьбы: три с лишним десятилетия спустя Чейн, всю жизнь проработавший с *penicillium*, обнаружил, что этот микроорганизм не только поражается вирусом, но и способен производить еще один ценный лечебный препарат!

Вирусы, нападающие на грибки, теперь называются «микофагами», к огорчению тех, кому полюбились экзотическое слово «фунгифаг». Выведением и культивированием их занимается фармацевтическая промышленность, пытающаяся наладить широкое производство интерферона. Поскольку вирус состоит в основном из двойной спирали РНК, он имеет явное преимущество перед синтетическими веществами в качестве стимулятора интерферона, ибо РНК является естественным стимулятором в обычных условиях. Внедрение открытия Чейна в Великобритании поручено Бичэмской научно-исследовательской лаборатории. В свое время в этой лаборатории было открыто ядро пенициллина, 6-аминопенициллиновая кислота, в связи с чем она заняла ведущее место в мире по разработке и производству полусинтетических пенициллинов — антибиотиков, которые «делаются по заказу» на молекулярном уровне.

Одновременно с отмеченными успехами в широком производстве интерферона стали появляться и ободряющие сообщения о терапевтическом эффекте этого препарата. Ион Грессэ и его коллеги из Научно-исследовательского института онкологии во Франции сообщили, что в эксперименте на мышах интерферон в значительной степени защищает от рака. Лишь 7 из 188 контрольных мышей, не получивших интерферона, прожили 22 дня после прививки раковых клеток и ни одна не прожила дольше 60 дней; из 103 мышей, привитых раковыми клетками, но получивших интерферон, 101 мышь жила свыше 22 дней и 16 — свыше 60 дней.

Графф и Кассэл также сообщили о хорошем эффекте при лейкозе и других раковых заболеваниях у мышей. Последователи Хиллмена из Меркского научно-исследовательского института терапии, используя Поли И : Ц, обнаружили явный противоопухолевый эффект при простом введении этого препарата, когда стимуляция интерферона происходит непосредственно в организме подопытных животных, больных раком. Возможно, эти ободряющие результаты объясняются не только тем, что Поли И : Ц стимулирует производство дополнительного количества интерферона, но и тем, что препарат стимулирует иммунную систему в целом или обладает собственным противоопухолевым действием.

Сейчас во многих лабораториях защитное действие интерферона изучается применительно не только к раку, но и к ряду других болезней.

Малярия

Малярия — самая распространенная в современном мире инфекционная болезнь, то, что в своем рассказе о неудачах иммунологии мы поставили ее на последнее место, можно объяснить лишь своего рода узостью подхода европейцев, и автора книги в том числе, к этому вопросу. Но, как нам кажется, коснувшись в первую очередь простуды и интерферона, мы отразили позицию самих иммунологов. Большинство из них еще не осознали полностью всей остроты

проблемы малярии или только начинают ее осознавать. А между тем в 20—30-х годах ученые занимались малярией вплотную. Затем в 50-х годах стало казаться, что малярия побеждена. В распоряжении людей появились эффективные профилактические препараты индивидуального пользования, которые мог принять любой, отправляясь в края, где свирепствует малярия. Высокоэффективные инсектициды, ДДТ и родственные ему вещества уничтожали комаров, которые издавна были известны как переносчики этой болезни. Широчайшие программы по искоренению малярии предпринимались целыми государствами, поддерживались ООН, финансировались развитыми странами, предоставлявшими также специалистов и технику. Многие из этих программ (в частности, в Шри Ланке) увенчались успехом, в результате чего, по оценкам, около миллиарда человек на нашей планете избавилось от проклятия малярии. Итак, на протяжении двух десятков лет малярией занимались врачи, международные организации, правительства и службы здравоохранения отдельных стран, но не иммунологи.

Однако сейчас комары приобрели сопротивляемость к инсектицидам, а возбудители малярии — к лекарствам. В последние три-четыре года вопрос о создании противомаларийной вакцины вновь неожиданно выдвинулся на передний план.

Вероятно, наилучший показатель интереса ученых к какой-либо теме — количество статей, посвященных исследованиям по этой теме. Недавний обзор «Антималарийная вакцина» показывает, что в 1946—1966 годах в международных научных журналах была опубликована всего одна важная статья. Зато в 1966—1968 годах появилось множество статей; все больше ученых во всем мире принимается за работу, вводя цыплятам, кроликам и обезьянам различные экстракты маларийных возбудителей и наблюдая за реакцией, как в свое время делали Пастер, его сотрудники и продолжатели.

Однако между малярией и болезнями, вызываемыми бактериями и вирусами, существует большая разница. Возбудителем малярии является микроорганизм плазмодий; чаще всего болезнь у человека

вызывается *Plasmodium falciparum* (возбудителем тропической малярии), но существуют также *Plasmodium malariae* (возбудитель четырехдневной малярии), *Plasmodium vivax* (возбудитель трехдневной малярии) и множество возбудителей малярии у животных. Это не простые бактерии, размножающиеся делением на две части, а более крупные и сложные живые существа с циклом жизни, включающим половую и неполовую стадии. На одной из стадий своей жизни они размножаются посредством того, что лучше всего назвать спорами.

Их воздействие на человеческий организм также в корне отличается от последствий бактериального вторжения. Плазмодии на самом деле являются паразитами. Они паразитируют, в частности, в клетках красной крови. Именно это и дает симптомы, а нередко и приводит к фатальным случаям той болезни, которую человечество веками называло малярией. Но другие фазы жизненного цикла плазмодиев также протекают внутри организма, затрагивая клетки печени в связи с распространением микроорганизмов на ранней стадии развития через кровотоки.

Жизненный цикл *P. falciparum* во всей его сложности был открыт сравнительно недавно. Еще лет двадцать назад ученые плохо представляли себе, что возбудитель малярии своим поведением сильно отличается от обычных бактерий. И хотя по-прежнему верно, что переносчиками малярии служат комары, ныне известно также, что происходит это только на одной из стадий развития плазмодия. По-видимому, плазмодий так приспособил свое развитие во времени, что он находится в кровотоке именно в те часы суток, когда комары чаще всего кусают человека.

Поскольку возбудитель инфекции в своем развитии проходит несколько стадий, то в разное время присутствуют различные антигены. Это обстоятельство сразу усложняет проблему иммунитета к плазмодиям. Иммунолог сталкивается и с другой проблемой: в тех районах мира, где малярия носит эндемический характер, например в Западной Африке, у людей практически на протяжении всей жизни в крови имеются малярийные паразиты. В то же время у них имеется

вполне достаточное количество антител против плазмодиев, так что обычного явления — антитело атакует антиген и уничтожает его — по-видимому, не происходит.

Наиболее правдоподобным объяснением (в его пользу говорит большинство имеющихся данных) кажется следующее: антитела не могут добраться до плазмодиев, находящихся внутри клеток красной крови, но вокруг умирающих клеток и паразитов все время имеется достаточное количество антигенов, чтобы поддерживать высокий уровень антител. Следовательно, антитела обеспечивают защитный иммунитет против «сверхинфекций», они в какой-то мере контролируют количество паразитов и готовы подавить любую вспышку болезни. Не исключено, что они также оказывают «антитоксическое» действие и держат под контролем симптомы заболевания.

В общих чертах, ребенок, родившийся в районе эндемической малярии, видимо, появляется на свет вполне защищенным антителами матери. Но как только пассивный иммунитет исчезает, ребенка начинают атаковать плазмодии. Чаще всего их наступление оказывается успешным у детей до трех лет, ибо начиная с этого возраста количество антител неуклонно растет и достигает максимума между 20—25 годами. Но даже в нашей весьма приближенной картине есть необычные штрихи. Так, в первые два года большинство антител относится к типу IgM, а затем все большую роль играют антитела IgG.

Вполне возможно, что даже внутри одного вида плазмодиев существует неизвестное число различных штаммов и разновидностей. Предполагают, что постоянное заражение одним видом, скажем *P. falciparum*, достигается непрерывной повторной инфекцией различных антигенных вариантов (примерно так же удается постоянно сохраняться в обращении вирусу простуды в более холодных краях). А быть может, плазмодий способен изменять свои антигены по аналогии с вирусом гриппа, появляясь во все новых антигенных «обличьях». Но ясно одно: большинство противомаларийных антител у человека направлено против «взрослых» паразитов, то есть против плазмодиев на той их стадии, когда они паразитируют в клетках

красной крови. В эксперименте доказана возможность организма выработать антитела против плазмодиев в других стадиях жизненного цикла; но обычно у человека, больного малярией, такие антитела не обнаруживаются.

Еще больше запутывают картину антитела, которые, сформировавшись во время малярийной инфекции, остаются совершенно «спокойными»; их роль невозможно определить. Исследователи предлагают следующее объяснение наличия таких неактивных антител: в сложных взаимоотношениях между паразитами и клетками, особенно при разрушении клеток, под удар попадают свежие антигены или же вырабатываются совершенно новые вещества с новыми антигенными свойствами.

Трудно сказать, развиваются ли при малярийной инфекции реакции клеточного иммунитета. Вот что по этому поводу говорит Ян Макгрегор, глава Центра при Совете медицинских исследований в Гамбии (Западная Африка): «Хотя в области гуморального иммунитета достигнут большой прогресс, изучение клеточной основы противомаларийного иммунитета в последние двадцать лет велось кое-как». В те годы только возникла современная концепция клеточного иммунитета, а первые статьи, в которых противомаларийный иммунитет связывался с работой клеток, начали появляться лишь в 1968 году. Было показано, что неонатальная тимэктомия усиливает подверженность крыс к малярии.

Наличие большого числа различных антигенов при малярии осложняет изучение иммунитета против плазмодиев: приготовление противомаларийной вакцины становится трудно разрешимой проблемой. Но задолго до того, как о болезни стало известно практически все, иммунологи, в полном соответствии с лучшими традициями своих предшественников, испытывали различные методы иммунизации.

Великому множеству кур, мышей, крыс и обезьян прививали всевозможные выделенные из плазмодиев вещества и фракции сыворотки от зараженных животных. Полученные результаты свидетельствовали о высокой степени защиты против того или иного штамма плазмодиев; кроме того, сообщалось о защи-

те против паразитов, находящихся в различных стадиях жизненного цикла. Что практически означали эти результаты? В самом последнем своем докладе Макгрегор указывал: «Еще слишком рано оценивать значение многих интересных данных, полученных в экспериментах с животными; не ясно также, какая часть новых знаний применима к проблеме иммунизации человека против малярии». Касаясь необходимости лабораторного метода культивирования плазмодиев для их изучения, Макгрегор добавил, что в данном случае нужен способ, позволяющий воспроизвести все стадии жизненного цикла плазмодиев.

Судя по результатам опытной вакцинации, наибольшие перспективы имеет живая ослабленная вакцина: в ней плазмодий не перестает быть живым организмом, но его инфекционность и способность паразитировать на клетках красной крови снижены до безопасного уровня благодаря многочисленным переносам от одного животного к другому или из одной культуры в другую. Применительно к малярии наблюдается любопытное отклонение от обычного при разработке вакцин пути. Оно вызвано предположением, что часть иммунной реакции человека на малярию есть не что иное, как проявление антитоксического иммунитета. Иными словами, антитела не только атакуют паразитов, но и нейтрализуют выделяемые ими опасные вещества. Исследователь Джерузалем заразил одну линию мышей малярией (*Plasmodium berghei*) и на седьмой день взял от них кровь; сыроворотку ввел второй, незараженной группе, а затем заразил ее тем же плазмодием. В крови иммунизированных мышей развилось гораздо больше паразитов, которые существовали значительно дольше; но и сами животные жили дольше, чем обычные мыши, одновременно зараженные тем же паразитом.

Возможно, иммунизированные мыши были защищены от какого-то неизвестного токсического продукта, вырабатываемого паразитами. Благодаря этому, они выживали дольше, чем неиммунизированные мыши, что в свою очередь позволяло паразитам размножиться, и их становилось больше, чем в организме обычных мышей. Но удлинение срока жизни давало мыши время развернуть более мощные иммунозащит-

ные механизмы, что продлевало ее жизнь в целом. Таковы сложности исследований противомалерийного иммунитета.

Связь между малярией и иммунологией не ограничивается поисками вакцины и основополагающими исследованиями в области противомалерийного иммунитета. Не исключено, что малярийная инфекция приводит к другим болезненным состояниям, которые вполне могут вызываться аутоиммунными реакциями. Не следует забывать, что в жизненном цикле плазмодиев участвует большое количество различных антигенов, а в результате сложных реакций между организмом-хозяином и паразитами, вероятно, появляются новые. Так стоит ли удивляться, что некоторые антитела, из числа вырабатываемых против «антигенного вала», оказываются вредными для самого организма!

На эту мысль ученых натолкнуло следующее обстоятельство: после того как малярию стали лечить не хинином, а новыми синтетическими препаратами, острая гемоглобинурийная лихорадка, грозное осложнение малярии, встречавшаяся вплоть до второй мировой войны, в 40-х годах внезапно пошла на убыль. Добавьте к сказанному давно известное увеличение селезенки у больных малярией, а также тот факт, что в своих крайних формах (тропическая спленомегалия) оно встречается только в малярийных районах, — и вот вам все основания для подозрения.

Совсем недавно были получены клинические доказательства, позволяющие связать болезнь почек (гломерулонефрит) с приступами малярии, вызванной *P. malariae*. Судя по всему, комплексы антитело — антиген откладываются в почечных тканях и вызывают первоначальное повреждение, ведущее к гломерулонефриту. На это указывает предположение о разрушительной роли комплексов антитело — антиген при других аутоиммунных заболеваниях, например при ревматическом полиартрите. Кроме того, анемия при малярийных инфекциях принимает такую жестокую форму, что ее нельзя объяснить разрушением клеток красной крови самими паразитами. Очевидно, антигены паразитов могут прикрепляться к эритроцитам, в которых паразитов нет, но которые, естественно,

вследствие этого попадают под удар противомаларийных антител. Имеются также данные, что у некоторых больных малярией обнаруживаются аутоантитела против тканей сердца, щитовидной железы и желудка. (В своем рассказе мы не касаемся увлекательной, но, увы, не иммунологической темы о генетике естественной сопротивляемости малярии.)

Все сказанное позволяет сделать следующий вывод: иммунология малярии пока слишком сложна для нашего понимания; потребуются годы упорного труда, прежде чем удастся разработать общеприменимые методы распознавания и количественной оценки. Не исключено, что еще до того, как мы сумеем окончательно разобраться в отношениях между плазмодием и человеческим организмом, появятся вакцины. Но тот факт, что малярия пока остается распространеннейшей в мире серьезной инфекционной болезнью, служит как мерой неспособности иммунологов сосредоточить в этой частной области достаточное количество средств, так и мерой их успеха в борьбе с другими инфекционными болезнями.

Будущее иммунологии

Будущее науки предсказать невозможно. Это подтвердит любой знающий свое дело ученый. Суть науки в том и заключается, чтобы постоянно находить новое и делать открытия. Если бы ученые могли предсказать, что именно они найдут в будущем, сами поиски потеряли бы смысл, а наука — увлекательность. Автору этих строк довелось слышать выступления многих маститых ученых по этому поводу. Особенно запомнилась лекция Фрэнсиса Крика в ознаменование столетия журнала *Nature*, в ходе которой он позволил себе сделать ряд предсказаний — одни из них были плодом серьезных размышлений, другие просто очень забавны. Исходя именно из непредсказуемости науки, Крик утверждал, что мы должны быть готовы к появлению самых невероятных новых дисциплин.

Но нельзя говорить о непредсказуемости научного прогресса. Ученые неизменно вносят свою лепту в прогнозирование. Последуем и мы их примеру, попытаемся предсказать, как будет развиваться иммунология.

Технологическое прогнозирование

По строгому определению, технологическое прогнозирование есть вероятностная оценка, с относительно высоким уровнем надежности, будущих технологических преобразований.

Несмотря на сравнительное отставание Великобритании в этом вопросе, именно там был сделан

самый интересный за последнее время прогноз применительно к медицине. Прогноз назывался «Медицина в 1990-е годы» (мы рассказывали о нем в гл. 2). Сорока экспертам предложили дать оценку ряда тем, а также назвать главные препятствия на пути к успеху и оценить степень трудности проблем. Ответы были сведены воедино там, где это оказалось возможным, а по отдельным пунктам были приведены противоречивые прогнозы. Некоторые прогнозы были отброшены как несостоятельные специалистами в данной конкретной области.

Так появился доклад, охватывающий область, гораздо более широкую, чем только иммунологическая наука. Болезни сведены в 19 основных «семейств», вкратце рассмотрено даже будущее ветеринарии.

В докладе со всей откровенностью говорится, что отдельные прогнозы больше всего противоречат друг другу в области онкологии, где ученые резко разошлись во мнениях. Оптимисты утверждали: «Результаты исследований иммунных аспектов отторжения трансплантатов и иммунных реакций на некоторые виды рака также могут сказаться весьма скоро. Как специфические, так и неспецифические средства стимуляции иммунных реакций организма (в данном контексте — механизмов отторжения рака) появятся в 1980 году». В противовес им пессимисты высказали мрачное мнение: «Появятся новые виды рака, возможно, с такой же скоростью, с какой мы будем лечить существующие, причем вполне вероятно, что новые виды рака будет очень трудно контролировать».

Говоря об этих прогнозах в гл. 2, мы упоминали о различных вакцинах против специфических инфекционных заболеваний. Эксперты признают, что с развитием профилактической медицины вакцины будут занимать все большее место в нашей жизни. По их мнению, термин «постепенный рост» не отражает нашей зависимости от вакцин, поскольку естественный иммунитет у людей будет снижаться по мере устранения все большего числа инфекционных заболеваний; впоследствии наша постоянная защита от этих болезней будет целиком обеспечиваться вакцинациями.

При рассмотрении проблем пересадки органов иммунологии было уделено в докладе особое внимание.

Преодоление реакции отторжения специалисты расценили как «трудную», даже «весьма трудную» задачу. Кое-кто из них утверждал: «...участвующие в нем [отторжении] механизмы настолько важны для выживания человека, что их подавление может оказаться невозможным». Однако большинство ученых предсказали «известный» прогресс к 1975 году, а «подлинный» прогресс — к 1980 году.

О других иммунологических проблемах в докладе говорится следующее:

Первым наиболее вероятным результатом исследований будет усовершенствование антилимфоцитарной сыворотки, но ненамного медленнее будет происходить усовершенствование метода подбора и хранения тканей и органов. Важнейшим достижением, основанным на более глубоком понимании механизма отторжения, явится разработка иммунодепрессантов с более высокой специфичностью, которые призваны подавлять нежелательную иммунную реакцию, не затрагивая в то же время общего иммунологического процесса. Не меньшее значение будет иметь разработка биологических методов создания иммунологической толерантности к специфической ткани (при этом общий иммунологический процесс опять-таки не должен быть затронут) ¹.

Ученые отвергают как несбыточную мысль о выведении животного, ткани которого были бы совместимы с различными типами тканей человека. Лишь в исключительных случаях — для детей с врожденным пороком сердца — они предсказывают, что к 1975 году будут предприняты первые попытки создания искусственной толерантности (по Медавара) путем введения непосредственно до или после рождения ткани от животного с дальнейшей пересадкой органа от этого животного. Любопытны два прогноза в этой области: предположение о том, что уже к 1975 году будут широко производиться пересадки сердца, и мнение, что более ценным, нежели пересадка сердца, для облегчения человеческих страданий может оказаться умение беспрепятственно пересаживать зубы и кожу.

В рассматриваемом докладе имеется раздел, где часто упоминается о прогрессе иммунологии: это раздел, посвященный болезням соединительных тканей.

¹ Annual Report of the Medical Research Council of Great Britain, 1969.

В целом прогнозы не вселяют больших надежд, что, по мнению ученых, объясняется недостатком общеиммунологических знаний:

Нам приходится сталкиваться с целым рядом серьезных трудностей: одна из них — необходимость осмысления основных механизмов клеточных мембран и клеточных ферментов (хотя последние, возможно, удастся контролировать к 1985 году); вторая — потребность в большем знании соответствующих иммунохимических реакций и предшественников иммуноглобулина (то есть веществ, из которых формируются антитела в ответ на присутствие некоего антигена в организме человека).

Третья трудность, которую отмечают специалисты, не совсем иммунологического характера: речь идет о проблеме воспроизведения у животных ревматического артрита с помощью процесса, который был бы мыслим и у человека (этой проблемы мы неоднократно касались). Невзирая на сложности, авторы верят, что «к 1980 году мы сумеем хотя бы выяснить роль инфекции в возбуждении и роль иммунного процесса в закреплении ревматического артрита... Необходимо разработать медикаменты, которые могли бы выборочно препятствовать формированию комплексов антиген — антитело».

В отличие от довольно мрачных прогнозов в отношении болезней соединительных тканей ученые ожидают неуклонного прогресса и лишь «умеренных трудностей в лечении аллергических расстройств». Они признают, что решающий успех могут принести только иммунологические исследования, и особенно подчеркивают важность характеристики аллергического иммуноглобулина IgE. По их мнению, фундаментальные исследования продлятся до 1980 года, но уже в следующем десятилетии можно ждать весьма существенных практических результатов. Однако не следует забывать, что появление новых продуктов питания, а также новых медикаментов внесет в нашу жизнь новые аллергены, и поэтому подверженность человека аллергическим реакциям сохранится.

И в заключение два замечания по поводу этого волнующего взгляда на будущее медицины: эксперты предсказывают разработку иммунизации против беременности к 1975 году (оптимизм, на наш взгляд, несколько неоправданный) и совершенно не упоминают

о возможном влиянии иммунологии на исследования процесса старения.

Независимо от того, верим мы или не верим, что технологическое прогнозирование может оказаться полезным для выбора направления и проведения исследований, его методы пока что кажутся нам самой надежной основой для оценки будущего медицины. Поэтому мы возьмем в качестве канвы для собственных предсказаний главные темы, представляющие интерес с точки зрения иммунологии, из цитированного доклада и попытаемся показать в общих чертах, что кроется за этими прогнозами. Но если авторы доклада подходили к рассматриваемым проблемам, основываясь на общих представлениях о медицине как социальном явлении, то мы примем за исходные темы те, которые вызывают наибольший интерес иммунологов, и путем их экстраполяции попытаемся внести свою лепту в «исследовательское прогнозирование».

Вероятно, к числу самых загадочных в иммунологии относится вопрос: как объяснить, что с момента начала работы иммунной системы организм уже подготовлен к производству разнообразнейших антител? По теории в нем имеется хотя бы несколько малых лимфоцитов, несущих антитела против любого антигена, который когда-либо может встретиться. Лимфоциты должны образовываться в организме раньше, чем он вообще встретится с каким-либо антигеном. Это требование не столь уж чрезмерно, как может показаться на первый взгляд, ибо антигены и антитела прежде всего некие «конфигурации» на молекулярном уровне, причем существует какой-то стереотип, какое-то сродство между разнообразными видами молекул, которым предстоит составить живые существа по крайней мере на нашей планете.

Существуют две соперничающие теории относительно развития внутри каждого растущего организма всего многообразия антител, которые необходимы, если организму предстоит отбивать возможные посягательства на его индивидуальность и целостность. Сторонники первоначальной идеи Бэрнета утверждают, что на определенной стадии развития происходит

резкая вспышка изменчивости в клетках костного мозга, стволовых клетках, которые позже будут производить лимфоциты. Эта соматическая изменчивость (в данном случае «соматическая» означает «на уровне целой клетки») подразумевает наличие какой-то силы или фактора на данной стадии развития, который заставляет клетку, способную вырабатывать антитела одного типа, производить дочерние клетки, способные вырабатывать антитела иного типа. Процесс этот продолжается до тех пор, пока имеющиеся в наличии клетки не смогут вырабатывать антитела всех типов.

Сторонники другой теории утверждают, что производство различных видов антител контролируется, как и все прочие клеточные явления, нуклеиновыми кислотами. Это в свою очередь подразумевает, что длинные спирали ДНК, из которых состоят наши хромосомы, содержат огромный объем информации, необходимой для кодирования производства всех антител. Уместно задать вопрос: может ли вся эта информация уместиться в хромосомах? На первый взгляд это невозможно. Но когда выяснилось, что крупные отрезки иммуноглобулинов в виде тяжелых и легких цепей одинаковы, а вариации антител ограничиваются в основном центрами соединения на концах цепей, чисто математические трудности, связанные с «упаковкой» информации в ДНК, отпали. Появилась возможность представить себе эволюционные схемы, по которым поначалу появились тяжелые цепи с изменчивыми центрами связывания, затем легкие цепи и т. д., причем почти всю необходимую для цепей информацию обеспечивал всего один кодовый ряд ДНК.

Совсем недавно, когда писались первые главы этой книги, появились публикации, в которых рассматривались возможные объяснения производства антител под контролем нуклеиновой кислоты. Ни одну из них нельзя считать окончательной. По словам одного крупного теоретика в этой области, «акции соматической изменчивости понижались, акции генетического контроля повышались, но ни одна из теорий не прогорела».

Итак, в этой области можно довольно уверенно предсказать прогресс на ближайшие годы. Но все

сказанное отнюдь не означает, что одна из соперничающих между собой теорий вытеснит другую. Не исключено компромиссное решение. Например, по мере того как мы будем накапливать знания об истинных конфигурациях и структурах антигена и антитела, проблема изменчивости перестанет казаться столь сложной, причем вполне может оказаться, что исходный ряд конфигураций антител появляется под генетическим контролем. Окончательное совпадение конфигураций антитела и антигена, против которого это антитело направлено, возможно, достигается быстрыми процессами отбора («отбора» в эволюционном смысле слова) среди размножающихся лимфоцитов.

Сейчас можно с уверенностью сказать — и это, пожалуй, самый надежный прогноз в иммунологии, — что в ближайшем будущем очень сильно продвинется вперед изучение детальной структуры и деятельности иммуноглобулинов, то есть самих антител. В этой области следует назвать двух выдающихся ученых — американца Джеральда Эдельмана из Рокфеллеровского университета и англичанина Р. Портера из Оксфордского университета¹. Прочие заинтересованные лица, увы, безымянны; это больные, страдающие миеломой. Их вклад в науку и благополучие людей весьма своеобразен. У них развивается болезнь — по сути дела, рак плазмочитов, — при которой один из плазмочитов внезапно начинает бешено размножаться и наводняет организм антителами того единственного типа, который он производит. Лишь выделяя эти антитела из сыворотки и мочи таких больных, иммунологи могут получить достаточные количества иммуноглобулина для химического анализа его молекулы.

Как уже отмечалось в одной из предыдущих глав, заслуга Портера в том, что он установил структуру иммуноглобулина. Эдельман, кроме того, проанализировал иммуноглобулин с точки зрения составляющих его аминокислот.

Анализ отдельного иммуноглобулина — задача невероятно трудная. Он содержит 19 996 атомов, со-

¹ Эдельман и Портер удостоены Нобелевской премии 1972 года за расшифровку структуры иммуноглобулинов. — *Прим. ред.*

ставляющих комплекс из 214 аминокислот. На одной стороне молекулы изменчивы концы как тяжелых, так и легких цепей (центры связывания), а на другой стороне находятся неизменные области. Побочным результатом этой работы был возросший интерес к объяснению образования всех видов антител под контролем генетического материала нуклеиновой кислоты.

Но рассмотрение антител в более широком плане, изучение целой молекулы порождает множество «классов», «типов» и «подтипов» в соответствии с вариациями, которые обнаруживаются в постоянных частях легких и тяжелых цепей. Иными словами, можно выделить ряд антител, принадлежащих к типу IgG, но к классу, скажем, «K, 1». В этом классе и типе тяжелые и легкие цепи идентичны во всех частях постоянных концов. Иное дело иммуноглобулины IgG «K, 2», у которых все тяжелые и легкие цепи на постоянных концах внутри данного класса и типа одинаковы, но имеют те или иные отличия от постоянных концов IgG «K, 1».

Как полагают, все многочисленные разновидности иммуноглобулинов выполняют не одинаковые функции. Прояснение этой сложной картины, несомненно, одна из главных задач химиков и иммунологов в грядущие годы. Будем надеяться, что завершение этой работы вознаградит исследователей за их труды, ибо определение функций и природы различных иммуноглобулинов почти неизбежно прольет свет на детали механизма системы в целом.

Недавно были получены новые важные результаты, касающиеся антител. Они достигнуты в основном благодаря непрерывному усовершенствованию техники электронного микроскопирования. По мере того как делаются снимки при все большем увеличении, удается показать, что молекула иммуноглобулина, связываясь с антигеном, слегка изменяет форму: в момент связывания две длинные «руки» молекулы как бы раскрываются, так что угол между ними увеличивается. Как удалось установить, связанная молекула антитела несколько меньше по размеру, чем свободная. Пока не ясно, что представляет собой это изменение конфигурации и что оно означает. Но перед

исследователями открываются удивительные перспективы.

Одни ученые высказывают предположения, что именно изменение конфигурации позволяет комплексу связаться с антителом. Комбинация комплекса с антителом — важнейший механизм «разгрома» некоторых клеточных агрессоров. (Иными словами, этот механизм используется скорее для разгрома бактериальных, нежели вирусных пришельцев.) Что именно происходит — сказать трудно, но мы знаем, что комплекс в присутствии антитела буквально пробивает отверстие в стенке клетки агрессора. Изменение конфигурации молекулы иммуноглобулина при связывании с антигеном каким-то образом представляет комплексу ту часть иммуноглобулина, с которой он может соединиться, и обеспечивает это важное сочетание. Предполагают даже, что «разведение рук» иммуноглобулина приводит к образованию «выемок» и «выступов» в структуре молекулы, к которым и прикрепляется комплекс. Также вполне вероятно, что антитела против самого иммуноглобулина прикрепляются к той же части его молекулы, которая используется для присоединения комплекса.

Быть может, здесь и кроется объяснение механизма «срабатывания». Ясных доказательств у нас пока нет, но Эдельман выдвинул следующую догадку: возможно, изменение конфигурации молекулы антитела при связывании с антигеном является сигналом для несущего это антитело лимфоцита к делению и размножению.

Почти все иммунологи, видимо, согласны, что дальнейшее подробное изучение антител не только крайне важно для прогресса уже существующих направлений иммунологии; оно, скорее всего, будет способствовать развитию новых ценных иммунологических теорий в ближайшем будущем. Кроме того, находясь на стыке двух наук — химии и иммунологии, — эта область привлекает к себе особое внимание исследователей.

Весьма перспективным кажется и изучение цитотоксических лимфоцитов, которые атакуют клетки самостоятельно, не выступая в качестве производителей антител. Это новейшая область науки, и о ней мало

что можно сейчас сказать, кроме того, что с ее помощью, видимо, удастся раскрыть почти не исследованные детали реакции клеточного иммунитета, а следовательно, подлинного механизма отторжения трансплантатов.

Иммунология и старение

Вопросами старения сейчас интересуются не только иммунологи, но и представители ряда других дисциплин. Быстро развивается специальная отрасль медицины, занимающаяся старением,— геронтология. Именно в области иммунологии старения работает в настоящее время Макферлан Бэрнет. А если уж следовать чьему-то примеру, то определенно стоит заняться тем, чем интересуется Бэрнет.

Иммунологическая теория старения в том виде, как она изложена Р. Уолфордом и разработана Бэрнетом, утверждает, что это явление в основе своей каким-то образом обусловлено случайными мутациями обычных клеток организма. Это, возможно, происходит потому, что с возрастом в клетках все чаще происходят ошибки при копировании генетического кода. Непрерывно возрастает также подверженность внешним влияниям, вызывающим изменения в клетках.

В норме механизм иммунологического надзора устраняет те клетки, которые либо подверглись мутации под влиянием извне, либо изменились из-за неправильного копирования генетического кода. Мы рассматривали этот механизм только в связи с генезисом раковых заболеваний, но, разумеется, бывают и нераковые мутации клеток. При этом измененные клетки должны обладать необычными антигенами, точно так же, как на поверхности злокачественных клеток находятся особые антигены, которые мы называем специфическими опухолевыми антигенами (СОА). При нераковом изменении клеток могут начаться аутоиммунные реакции. Формирующиеся при этом комплексы антитело — антиген могут повреждать самые различные ткани (как при ревматическом артрите повреждаются ткани суставов). Эти повреждения ускоряют старение, даже если сами не

вызывают его непосредственно. В то же время можно ожидать нарастания числа ошибок при воспроизведении клеток, ответственных за иммунные процессы. Когда по организму начинают бродить измененные лимфоциты, некоторые из них рано или поздно нападают на собственные ткани, что приводит к аутоиммунным поражениям. Одновременно механизм иммунологического надзора ослабляется случайными возрастными изменениями лимфатических клеток.

Неуклонный рост заболеваемости раком по мере старения человека, лошади или мыши является убедительным доказательством того, что некоторые процессы такого рода действительно происходят с возрастом. Данные об аутоиммунных расстройствах не столь определены. В этом повинен фактор, осложняющий дело и известный как эффект Хэйфлика (по имени американского ученого, о котором мы говорили выше в связи с разработкой метода культивирования тканей). Одно из самых удивительных и озадачивающих открытий Хэйфлика состояло в том, что культура человеческих клеток в лаборатории погибает без видимых причин уже примерно через 20 поколений клеток. Лишь раковые клетки человека размножаются в лаборатории бесконечно. (Теперь это положение не столь бесспорно, поскольку Хэйфлику же удалось получить культуры человеческих клеток, которые живут в культуре практически бесконечно; это диплоидные клетки с нормальным набором хромосом.) Неизвестно, означает ли естественная смерть клеток в лаборатории, что и клетки живого организма должны умереть после того, как одна родительская клетка даст 20 поколений потомков. Но вполне обоснованна догадка, что эффект Хэйфлика наблюдается и в живом организме, хотя число клеточных поколений в живой системе может быть большим. Лучшим доказательством существования эффекта Хэйфлика в живых системах является то обстоятельство, что у всех животных есть естественный срок жизни. Он различен у тех или иных видов, причем мелкие животные обычно живут меньше, чем крупные.

Совсем недавно Бэрнет развил, а вернее, доработал основную иммунологическую теорию старения, включив в нее указанные дополнительные данные;

а также дав вероятное объяснение непонятному уменьшению тимуса — органа, столь жизненно важного для нашей иммунной системы, — с возрастом. Так, у молочного теленка тимус достаточно велик, он даже употребляется в пищу как редкий деликатес, но со временем почти совершенно исчезает.

Хирургическое удаление тимуса не разрушает полностью ту часть иммунной системы, которую мы называем тимус-зависимой. Однако есть основания утверждать, что даже во взрослом организме, когда тимус в значительной мере отмирает, он обычно остается основным источником тимус-зависимых клеток. Но только 1% всех клеток, произведенных в тимусе, в конце концов поступает в организм. В одной из предыдущих глав мы обращали внимание на эту нерешенную загадку тимуса: он битком набит лимфоцитами, порождающими дальнейшие поколения лимфоцитов, но лишь немногие из мириадом клеток поступают в кровоток. И тем не менее важна не необъяснимость такого поведения, а то, что обновление клеток в тимусе интенсивнее, чем в любом другом органе. И это несмотря на то, что жизнь тимус-зависимых лимфоцитов длится до 10—20 лет. Следовательно, если в живом организме наблюдается эффект Хэйфлика, то в первую очередь он должен сказываться на клетках тимуса. Клетки, с которыми мы рождаемся, должны отмирать в тимусе раньше, чем где-либо еще.

Иммунологический надзор — вероятно, наиважнейшая функция той части иммунной системы, которая зависит от тимуса, и если в живых системах действительно происходит эффект Хэйфлика, тимус первым из остальных органов должен ощущать последствия старения. Именно в этом усматривает Бэрнет главную причину симптомов старения. В подтверждение своей теории он приводит ряд доказательств. Например, больные раком в далеко зашедшей форме обнаруживают такую недостаточность тимус-зависимой части иммунной системы, которую никак нельзя объяснить простой старческой слабостью. С равной степенью вероятности можно сказать, что они заболели раком из-за преждевременного ослабления иммунной системы и что иммунная система ослаблена раковым заболеванием. Обследования людей в возрасте свыше

65 лет показывают, что они по-прежнему способны нормально вырабатывать антитела против антигенов, встречавшихся с их организмом в молодости, но очень медленно производят или вовсе не производят антитела против некоторых особенно редких, необычных антигенов. Этим не только объясняется широко известный факт подверженности пожилых людей новым инфекциям, но и доказывается, что тимус-зависимая система, ответственная за распознавание впервые встреченных антигенов, с возрастом слабеет. Даже при отсутствии явного аутоиммунного заболевания с возрастом возрастает количество факторов, направленных против собственного организма,— симптомов аутоиммунного расстройства.

Очень трудно предсказать, какие практические результаты даст разработка иммунологической теории старения. Сам Бэрнет, человек пожилой, то есть лично заинтересованный, оценивает положение пессимистически; в августе 1970 года он писал в журнале *Lancet*: «Весьма сомнительно, чтобы предлагаемая теория вела к поддержанию здоровой старости, но по крайней мере она логически указывает, что лучший рецепт для сносной старости — постоянно беречь свое здоровье и избегать стрессов, отрицательно влияющих на тимус».

Феномен усиления и толерантность

Понятие «усиления» возникло в связи с исследованием иммунологических аспектов рака. Эксперименты, преследующие цель выяснить, какая из реакций против опухолей наиболее эффективна — реакция клеточного иммунитета или иммунная реакция антител в крови,— не только показали, что клеточный иммунитет служит главным защитным механизмом против раковых клеток, но и помогли обнаружить, что антитела против злокачественных клеток могут в буквальном смысле защищать опухоли от нападения лимфоцитов. Иммунологи, занимающиеся клинической практикой и трансплантационной хирургией, ухватились за этот феномен. Недавно он был впервые применен в Лондоне при лечении больного. Пациентом оказался ребенок, с младенчества страдавший

почечной недостаточностью. Поскольку иммунодепрессия вызывает задержку роста (химические иммунодепрессанты в первую очередь приостанавливают размножение клеток), особенно необходимы методы, которые позволили бы производить детям пересадки без применения обычных препаратов. В частных беседах некоторые иммунологи критически относятся к методологической стороне этой первой попытки использовать явление усиления на благо человека и выражают сомнение в ее успешности, однако признают, что попытка эта была вполне оправданна. Видимо, в дальнейшем удастся усовершенствовать и методы.

Помимо чисто практического интереса феномен усиления вызвал и огромный теоретический интерес. Ныне его считают одним из важнейших явлений при любых иммунологических реакциях. Это биологический метод иммунодепрессии, которому придается особое значение в цитированном прогнозе. Что же касается науки, то новое понятие призвано объяснить многие загадочные наблюдения. Вряд ли оно сумеет справиться со всеми возлагаемыми на него задачами, но хотя бы некоторые загадки оно, вероятно, разгадает. В ближайшие годы феномен усиления займет ведущее место в той части иммунологии, которая связана с пересадками и толерантностью, и, по-видимому, нет причин сомневаться в том, что его дальнейшее изучение и использование окажется чрезвычайно полезным для науки.

Вероятно, в этой связи небезынтересно указать, что важнейшие в современной иммунологии эксперименты относятся именно к усилению. Они были осуществлены двумя скандинавскими учеными, Карлом и Ингегард Хельстром, в настоящее время работающими в Сиэтле совместно с английским исследователем Энтони Аллисоном. В принципе их работа сводится к очень ясному доказательству феномена усиления.

Они взяли лимфоциты от больных специфической формой рака (нейробластомой) и смешали их с клетками той же опухоли в пробирке. Лимфоциты убивали опухолевые клетки; это свидетельствует о том, что больные на самом деле были sensibilizированы или иммунизированы опухолевыми антигенами. Но когда

исследователи к этой смеси лимфоцитов и опухолевых клеток добавляли сыворотку тех же больных, опухолевые клетки более не погибали. Очевидно, это объясняется тем, что в сыворотке содержатся антитела против опухолевых клеток, которые «усиливают» сопротивляемость последних, вероятно, покрывая их таким образом, что лимфоциты либо не могут опознать антигенные участки, либо не могут до них добраться. Контрольные опыты с лимфоцитами и сывороткой от здоровых людей дали отрицательные результаты.

Затем Хельстромы и Аллисон провели сходные эксперименты на мышах двух различных линий, у которых традиционным способом была создана толерантность друг к другу. К удивлению ученых, лимфоциты мышей А, толерантных к клеткам мышей СВА, успешно атаковали опухолевые клетки последних. Далее было показано, что сыворотка толерантных животных защищает опухолевые клетки. Такие же результаты были получены иным путем: лимфоциты мышей линии СВА, предположительно толерантные к клеткам линии А, атаковали опухолевые клетки мышей линии А.

Вначале исследователи предположили, что традиционной теории толерантности нанесен сильнейший удар. Но сейчас первый ажиотаж прошел. Общеизвестно, что имеются вполне достаточные доказательства существования традиционной толерантности, предполагающей полное или практически полное устранение клонов клеток, специфически направленных против антигенов, по отношению к которым наведена толерантность. Однако теперь ясно, что ряд явлений, которые ранее приписывались наведению толерантности, на самом деле вызывается усилением. Положим, что разрушено 80% популяции лимфоцитов, специфически направленных против некоего антигена. Оставшееся количество либо вызывает столь слабую в количественном отношении реакцию, что наступает усиление, либо изменяется таким образом, что способствует образованию слегка искаженных или дефектных антител. Последние вызывают эффект усиления, но не причиняют того ущерба, который наносится в ходе нормальной иммунной реакции.

Как только иммунологи начали рассуждать о том,

что существует спектр эффектов от полной толерантности до различных степеней защиты с помощью усиления и вплоть до безоговорочного отторжения чужеродных веществ, они задумались над разнообразными явлениями, которые могут быть объяснены действием какой-то одной части этого спектра. А решение о том, какая именно реакция из этого спектра произойдет, вполне может зависеть от количества проникших в организм антигенов.

Сейчас, например, предполагают (но это всего лишь предположение), что успешная беременность объясняется феноменом усиления. Непрерывный рост количества антигенов зародыша, содержащих чужеродные детерминанты, которые внесены отцовскими генами, возможно, позволяет материнским антителам развиваться настолько, чтобы защищать зародыш путем усиления, но редко до такой степени, чтобы вызвать отторжение и выкидыш. Если это направление исследований окажется жизнеспособным и к тому же полезным, то перед учеными откроются широкие перспективы¹.

Усилением пока объясняют одно из самых непонятных наблюдений, сделанных в процессе развития хирургии пересадок. О нем сообщили английский ученый Рой Кэлн и его коллеги из Кембриджа (эта группа прославилась пересадками печени). Сейчас Кэлн осуществил несколько пересадок печени людям, но большинство экспериментов он проводил на свиньях. Самое удивительное, что животные принимают печеночный трансплантат от других особей; он приживается и удовлетворительно функционирует без какой-либо химической иммунодепрессии и без попыток отторжения. Это происходит не всякий раз, но достаточно часто, что позволяет отнести к полученным результатам со всем вниманием и считать, что они могут привести к открытию какого-то нового важного принципа или фактора.

Делались неоднократные попытки объяснить результаты Кэлна при трансплантациях печени свинь-

¹ Эти рассуждения малообоснованны, поскольку беременность и роды протекают совершенно обычно у чистопородных животных, когда оба родителя и зародыш генетически и антигенно тождественны друг другу. — *Прим. ред.*

ям. Предполагалось, что свиньи, давно прирученные и специально выводимые животные, стали настолько инбредными, что некоторые из них сходны с генетически чистыми линиями лабораторных мышей. Но Г. Фестенстейн, сотрудник отделения трансплантационной иммунологии Лондонской больницы, не далее как в ноябре 1970 года опроверг эту точку зрения, считая, что тут замешаны чисто иммунологические процессы. Смешивая культуры лимфоцитов, взятых из крови свиней до и после пересадки, Фестенстейн доказал, что даже в тех случаях, когда трансплантат печени хорошо приживается и сохраняется, естественная толерантность донора к реципиенту отсутствует.

Чаще всего это необычайное явление пытаются объяснить возникновением усиления, которое-де и защищает трансплантат. Позволительно спросить: а каким образом происходит столь быстрое усиление? Объяснение — когда и если оно будет найдено — может оказаться весьма полезным. Возможно, сам Кэлн откроет какой-то свойственный печени или вырабатываемый ею фактор, который можно заставить активно действовать и обеспечивать усиление при пересадках печени человеку. Но не исключено, что отмеченный эффект является особенностью свиней. Впрочем, данные Кэлна говорят в пользу того, что он связан скорее с самой печенью, чем с организмом животного. Кэлн пересаживал от донора печени тому же реципиенту кожу, сердце и почки и добился продолжительного выживания почки, среднего — сердца и наименьшего — кожи. Но даже кожные трансплантаты в этих условиях существовали до отторжения вдвое или втрое дольше, чем при обычной пересадке. Представляется, что печень каким-то образом распространяет свой защитный механизм на другие органы. Почечные и кожные трансплантаты от других доноров защищались пересаженной печенью лишь в немногих случаях.

Сейчас только феноменом усиления удастся сколько-нибудь приближенно объяснить результаты Кэлна. Если трансплантат печени каким-то образом обеспечивает усиление и защиту, то механизм, с помощью которого он это делает, может быть с пользой применен и к другим болезням.

Рак, предупреждение беременности, пересадки

До сих пор мы предсказывали будущее иммунологии с помощью простой экстраполяции нынешних тенденций, исходя из очевидных областей роста науки о самости. Мы рассматривали те области, где уже сейчас наблюдается быстрый прогресс, где возникают новые гипотезы и концепции, и в связи с этим возбуждение столь велико, что сами иммунологи ставят новые вопросы. Но необходимо подчеркнуть, что в области онкологических исследований и лечения рака на самом деле наблюдается неуклонный прогресс. Только немногие из непосвященных — а всех нас пугает одно слово «рак» — осознают, насколько продвинулись методы лечения различных форм рака благодаря простому усовершенствованию традиционных средств лечения — облучения и химиотерапии. Кроме того, ученые продолжают неустанно работать в надежде, что в ходе химических исследований и непрерывной проверки новых средств, разрабатываемых для самых различных целей, будут найдены новые, более эффективные противоопухолевые препараты. Используют и более сложный, но, вероятно, перспективный подход: он состоит в изучении метаболизма раковых клеток и в применении химических веществ, которые лишают злокачественные клетки тех или иных особых свойств.

Этот подход, не имеющий ничего общего с иммунологией, может привести к столь успешному лечению опухолей, что не останется побудительных мотивов к продолжению иммунологических исследований. Поскольку рак намного легче лечить на ранних стадиях, широкие кампании по выявлению у людей первых признаков самых распространенных его форм могут повлиять на развитие иммунологии.

Наиболее перспективным направлением онкологических исследований большинство ученых считает выяснение роли вирусов как возбудителей рака. Окончательно установлено, что вирусы вызывают рак у птиц и животных; не будет преувеличением сказать, что мы буквально со дня на день ожидаем публикации решающего, окончательного доказательства, что в раковых заболеваниях человека повинны вирусы.

Как только будет доказано, что рак вызывается вирусами, наступит черед иммунологии. Коль скоро вирус опознан и выделен, против него теоретически можно приготовить вакцину. Следует сразу же оговориться, что умение готовить вакцину против некоего вируса еще не означает, что ею стоит вакцинировать всех и каждого. Если раковые заболевания, вызываемые вирусами, окажутся какой-то редкой разновидностью или будут обнаружены лишь у считанных больных, то с экономической точки зрения просто немыслимо и неоправданно вакцинировать миллионы людей ради случайного шанса защитить ничтожное количество больных от возможного нападения вируса.

Здесь следует прибегнуть к более тонкой иммунологической программе. Полагают, что вирус — возбудитель рака — превращает обычную клетку в злокачественную, внедряя в ее генетический материал часть своей нуклеиновой кислоты. Изменение генетического материала внешне проявится в изменении антигена на поверхности клетки, каким-то образом указывающего на присутствие внутри клетки нуклеиновой кислоты вируса. Подробное изучение раковых клеток, измененных вирусами, может привести к разработке сильнодействующих антисывороток или высокочувствительных клеточных реакций против трансформированных клеток. Вероятно, первой подлинно иммунологической атакой на рак, которую нам суждено увидеть, будут приемы такого рода либо усовершенствованные варианты иммунологического лечения по Матэ.

Однако в иммунологической гонке против рака, помимо метода Матэ, есть еще два участника. Это, во-первых, лечение интерфероном, описанное в предыдущей главе, и, во-вторых, феномен усиления, который, как полагают, защищает опухоль от отторжения. Вероятно, можно нейтрализовать «усиливающие» антитела и таким образом подставить опухолевые клетки под удар лимфоцитов, хотя пока никто не сообщал о серьезных попытках добиться этого в эксперименте.

Наконец против рака можно, вероятно, бороться с помощью процесса, в котором участвует иммунная система в целом. В принципе можно предсказать два

способа: укрепление защиты, обеспечиваемой системой иммунологического надзора, и «подхлестывание» иммунных реакций на слабые антигены поверхности опухолевых клеток с помощью адъювантов, о которых говорилось в гл. 7.

Предупреждение беременности иммунологическими методами, несомненно, дело далекого будущего, если оно вообще когда-либо станет осуществимым. Ведущие иммунологи не проявляют большого интереса к этому вопросу. Но уже можно отметить умозрительный интерес тех ученых, которым кажется, что раскрытие иммунологических тайн беременности прольет свет на некоторые более насущные проблемы современной иммунологии. Вместе с тем вряд ли следует сомневаться, что серьезные исследования иммунологических аспектов беременности приведут к открытиям, которые имеют большое значение для решения проблем воспроизводства.

Но во всех странах, в том числе и в развивающихся, все острее встает проблема пожилых людей. Это объясняется тем, что благодаря успехам медицины увеличивается число людей, полностью использующих срок, отпущенный нашим генетическим механизмом. Было бы по меньшей мере наивным утверждать, что иммунология способна быть чем-то большим, нежели одним из бесчисленных факторов в борьбе за полноценную старость для все большего числа людей. Удлинения срока жизни благодаря прогрессу иммунологии не предвидится. Но если окажется, что новая теория о наличии иммунологического фактора в общеизвестных процессах старения хотя бы частично оправдывается, то мы сможем и в самом деле улучшить здоровье пожилых людей. Более длительный срок активной, плодотворной жизни даст обществу полезных людей, сократит число прикованных к постели или к дому. А если человек и впрямь с возрастом становится мудрее, то решение данной проблемы может оказаться самой большой услугой иммунологии роду человеческому.

Перейдем к пересадкам. Известно, что те, кто занимается исследованиями — иммунологи и хирурги, —

надеются, что широкая общественность охладает к пересадкам. Как нам кажется, их ждет разочарование. Подобно кавалеристам старых армий, эти люди самой природой своей деятельности привлекают к себе внимание. Постараемся быть краткими и осторожными в своих прогнозах, дабы по возможности ничего не прибавлять к их и без того тяжкому бремени.

Но, даже придерживаясь этого правила, мы не видим причин отвергать предсказания самих хирургов. А они говорят, что к концу текущего столетия научатся пересаживать почки, сердце, печень, легкие, кишечник, костный мозг, нервы, кожу и хрящи, а также множество различных желез (поджелудочная железа, тимус, лимфатические узлы). К этому же времени, они надеются, будет преодолено большинство проблем несовместимости.

Теоретически имеется несколько способов решения проблемы отторжения; некоторые из них определенно приведут к успеху. Например; иммунологи научатся наводить искусственную толерантность (сейчас во многих странах существуют программы исследований, достаточно далеко продвинувшиеся в этом направлении). Далее, имеется метод усиления для защиты трансплантата. Не исключено, что со временем удастся доработать антилимфоцитарную сыворотку или какой-то ее вариант, чтобы понизить иммунную сопротивляемость трансплантату, не снижая вместе с тем статуса иммунной системы в целом.

Однако самый вероятный путь — типирование тканей. Цифры, приведенные в 1970 году на Международной конференции по пересадкам Полем Тerasаки, выдающимся специалистом по типированию тканей, вызвали большую озабоченность. Но теперь, когда острота потрясения позади, ученые сознают, что неубедительность приведенных цифр объяснялась главным образом тем, что они отражали положение дел до 1970 года. А об успехах типирования тканей у человека можно по-настоящему говорить только со второй половины 1970 года. Есть основания полагать, что в системе HL-A у каждого человека имеются лишь четыре важных антигена; их сочетания и определяют в основном тканевую совместимость людей. При совпадении всех четырех у донора и реципиента

пересадка почек дает отличные результаты, при совпадении трех результаты весьма удовлетворительные. Правда, все еще остаются нерешенные загадки, в частности успех некоторых пересадок почки при заведомо плохой тканевой совместимости донора и реципиента. Но ученые, вплотную занимающиеся типированием тканей, настроены довольно оптимистично.

Для использования всех преимуществ типирования тканей необходимо шире применять современные организационные системы подбора, охватывающие большие районы земного шара. Желательно также значительно усовершенствовать технику хранения органов; это повысит шансы на наиболее благоприятный подбор потенциального реципиента для имеющегося донора. Бесспорно, эти проблемы удастся решить в ближайшее время. Сейчас осуществляется ряд весьма перспективных программ исследований. Вопрос другой: позволят ли разрабатываемые методы создать банки тканей? По мнению некоторых оптимистов, банки органов станут реальностью от силы через пять лет.

Возможен один чрезвычайно интересный исход работы по хранению органов, хотя пока это не более как заглядывание в будущее. Хранение любых органов зависит от омывания (перфузии) донорского органа изнутри, как только он изъят из организма. Вопрос о том, какую жидкость использовать и при какой температуре, вызывает острые разногласия среди исследователей, вплотную занимающихся этой темой. Но существующие данные позволяют сделать следующий вывод: удаление максимального количества донорской крови и жидкостей из органа делает его наиболее подходящим для пересадки. По-видимому, чем больше подвижных и легко высвобождающихся клеток удаляет хирург из донорского органа, тем слабее реакция отторжения.

Отдаленные перспективы трансплантационной хирургии в большей мере зависят от многообразия индивидов, из которых складывается наше общество, чем от хирургов и иммунологов. Если трансплантациям суждено стать частью нашей культуры, то приток донорских органов должен быть гораздо больше, чем в настоящее время. Тут имеются практические

трудности, но, по-видимому, они преодолимы. Важнее другое — противодействие посмертному изъятию наших собственных органов или органов наших близких, когда они умирают. Если это сопротивление, нередко вызванное горем по поводу недавней кончины дорогого человека, не будет преодолено, пересадки не войдут в повседневную клиническую практику.

Вопрос стоит так: предпочтем ли мы «самостоятельное решение» или «решение посторонних»? Должен ли сам человек заявить, что желает отдать свои органы после смерти на благо других, или же хирурги будут наделены реальным правом изымать органы? Некоторые трансплантологи предпочитают второй вариант, но большинство вынуждено признать, что общественность, по крайней мере в данный момент, поддерживает только «самостоятельное решение больного».

Возможно, мы обладаем «умственной иммунной системой», которая также обеспечивает сильнейшее стремление к самосохранению, до сих пор рассматривавшееся как один из основных психологических факторов индивида. Но иммунологи и их наука мало что могут об этом сказать; они просто сердятся на людей, не желающих приносить в дар свои органы и тем самым поставлять основной материал для разработанных учеными спасительных методов. Иммунология изучает механизмы, с помощью которых индивидуальная система стремится сохранить свою целостность. Но эти механизмы могут работать в ущерб индивиду, когда они портятся или вводятся в заблуждение, или не в состоянии оценить «высшее благо», доступное пониманию человеческого сознания. Раскрывая работу этих механизмов, иммунология ускоряет или усиливает их действие, например при вакцинации против заразных болезней, исправляет их ошибки (хотя бы иногда), обуздывает их, когда того требует высшее благо индивида. Но в любой науке наш разум должен воссоздавать часть Вселенной, чтобы понять, как она устроена. И это воссоздание нашей собственной системы самосохранения — одно из самых волнующих и удивительных начинаний человечества, находящихся сейчас на подъеме.

Оглавление

<i>Рэм Петров</i> . Предисловие редактора русского издания . . .	5
Предисловие	15
Глава 1. Определение науки о самости (телесной индивидуальности)	19
Глава 2. Как важно знать, кто вы	38
Глава 3. Механизм иммунной системы	64
Глава 4. На заре иммунологии	100
Глава 5. Рождение теории самости	128
Глава 6. Первые шаги современной иммунологии	147
Глава 7. Развитие науки	159
Глава 8. Значение иммунологии	175
Глава 9. Промахи иммунитета	220
Глава 10. Неудачи иммунологии	244
Глава 11. Будущее иммунологии	264

Д. УИЛСОН
Тело и антитело

Редактор И. Я. Хидекель
Художник Ю. Л. Максимов
Художественный редактор Ф. А. Инфанте
Технический редактор Л. П. Бирюкова

Сдано в набор 19/XII 1973 г.
Подписано к печати 14/V 1974 г.
Бумага тип. № 2 84×108¹/₃₂=4,50 бум. л.
15,12 усл. печ. л. Уч.-изд. л. 14,75. Изд. № 12/7146
Цена 70 коп. Зак. 900.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»
Москва, 1-й Рижский пер., 2
Ордена Трудового Красного Знамени
Ленинградская типография № 2
имени Евгении Соколовой Союзполиграфпрома
при Государственном комитете Совета
Министров СССР по делам издательств,
полиграфии и книжной торговли.
198052, Ленинград, Л-52,
Измайловский проспект, 29

ИЗДАТЕЛЬСТВО МИР

70к.